

*Capítulo 6:***DESARROLLO FARMACOTÉCNICO (IV):
FASE DE OPTIMIZACIÓN****6.1 APLICACIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL A LA
OPTIMIZACIÓN FARMACÉUTICA**

A partir de la fórmula farmacotécnicamente correcta y tras concluir las pruebas de cualificación individuales de los equipos, se plantea el último paso del desarrollo galénico, entendiéndose como el de la optimización del proceso de elaboración. Para la optimización se aplican las técnicas de diseño de experimentos a fin de determinar la combinación óptima y conjunta de los parámetros críticos del proceso de elaboración que dan un valor de respuesta óptima. Las respuestas del proceso a optimizar serán la riqueza media de los comprimidos (de una muestra de 10 comprimidos), el % de disolución a los 30 minutos (de una muestra de 6 comprimidos) y la dureza (de una muestra de 10 comprimidos).

El diseño de experimentos es una de las técnicas más utilizadas en ingeniería (1, 2) para actividades de diseño o desarrollo de nuevos productos o de mejora de procesos de producción. Respecto a la mejora de los productos son objetivos habituales optimizarlos en base a la mejora de la propia configuración del diseño, la evaluación de materiales alternativos, selección de parámetros de diseño con los cuales un producto funcione bajo una amplia variedad de condiciones de campo y determinar los parámetros de

diseño claves del producto que afectan al cumplimiento de las especificaciones del producto. En cuanto a los procesos también se aplica al ajuste, desarrollo y mejora u optimización de procesos industriales. Por ejemplo algunos objetivos habituales son: mejoras en el rendimiento del proceso, reducción de la variabilidad, ajuste a los requerimientos de conformidad con el valor nominal, reducción de los tiempos de desarrollo, reducción de los costes globales. Estas técnicas se aplican en el campo de investigación farmacotécnica **(3-8)** pero no en el día a día de la validación, con lo cual, todavía se sigue aplicando la filosofía del error -ensayo¹ o también llamada de un factor a un tiempo **(9)**. Esta técnica, aunque útil, presenta el inconveniente de no poner de manifiesto las interacciones (sinérgicas o antagónicas) entre las variables que se estudian.

Por contra, el diseño estadístico de experimentos **(3, 7, 10)** permite estimar cuantitativamente el efecto de varias variables simultáneamente y destacar las más importantes, sus interacciones y detectar efectos o interacciones no esperadas. En otras palabras el diseño experimental es una aproximación científica que permite al experimentador hacer cambios intencionados a los factores del proceso o del sistema para identificar y observar las razones en que los cambios influyen en la respuesta. Entre las ventajas del diseño de experimentos está que facilitan las predicciones estadísticas con base científica, ayudan a justificar de forma fehaciente la toma de decisiones y también proporcionan una máxima información sobre el proceso con un mínimo de experiencias. Recientemente la Agencia del Medicamento ha publicado electrónicamente la guía para el diseño de matrices (diseño experimental) aplicables al estudio de estabilidad de medicamentos con la misma filosofía de obtener el máximo de información con el mínimo de experimentos bien planificados **(11)**.

El diseño de experimentos puede llegar a ser una técnica muy útil de validación ya que proporciona suficiente información como para determinar qué factores son significativos o críticos para el proceso. Si estos factores son claramente identificados el esfuerzo de validación pendiente se debe dirigir a demostrar que durante el proceso el parámetro permanece bajo control. Por supuesto, al final también se habrá llegado a una mejor comprensión del proceso confirmada por resultados cuantificables.

La sistemática a seguir se estructura en base al siguiente esquema:

1. identificación del dominio experimental: en primer lugar las variables o factores a estudiar (y sus

¹ La experimentación tradicional se ajustaba a cambiar el valor de una variable, mientras mantenía el resto de variables constantes y en función del resultado se probaba o no otro factor y otra variable.

- niveles) y en segundo lugar los efectos o respuestas a optimizar
2. construcción de la matriz de diseño de experimentos y planificación de los experimentos
 3. realización del trabajo experimental
 4. construcción de la matriz de efectos
 5. cálculos estadísticos sobre el modelo (ecuación, etc.)
 6. análisis de los efectos e interpretación de los resultados
 7. realización de los ensayos confirmatorios.

6.2 IDENTIFICACIÓN DEL DOMINIO EXPERIMENTAL

De las conclusiones extraídas del capítulo de cualificación de los equipos (que son transcritas en la tabla 1) interesa estudiar que parámetros tienen mayor efecto sobre las respuestas que interesa optimizar como son el % de principio activo disuelto medio de 6 comprimidos a los 30 minutos (comprobando que ninguno de ellos esté por debajo del 85% del teórico), la riqueza media del lote (cantidad de principio activo medio de 10 comprimidos) y la dureza (media de 10 comprimidos). Todas las respuestas anteriores dependen del grado de homogeneidad del producto durante su elaboración, pero destacan tres parámetros como más críticos:

TIEMPO DE AMASADO: tiempo necesario para incorporar la solución aglutinante a la mezcla pulverulenta y dar lugar a una mezcla homogénea. Ha de ser suficiente para dar correcta homogeneidad de la distribución del principio activo en la masa. Teóricamente, está relacionado directamente con la dureza final de los comprimidos.

TIEMPO DE DESECACIÓN: tiempo necesario para desecar el producto del líquido aglutinante, sin afectar a la estabilidad del principio activo. Debe ser un proceso de secado homogéneo para toda la masa. Teóricamente, los granulados excesivamente secos no comprimen o lo hacen con dificultad, proporcionando comprimidos friables y no duros.

TIEMPO DE MEZCLADO: tiempo capaz de homogeneizar la mezcla de finos (sustancias lubricantes, antiadherentes, deslizantes) con el granulado seco. Teóricamente, los lubricantes retardan el % de

disolución de los comprimidos ya que estos productos son hidrófobos; si el tiempo de mezclado final es excesivo, el lubricante forma una película lipofílica de las partículas y gránulo que podrá provocar una falta de compresibilidad o la obtención de comprimidos exfoliados.

ETAPA	VARIABLES OPERATIVAS	ESPECIFICACIÓN (según los resultados de cualificación)	
		CALIFICACIÓN inicial	CONSIDERACIÓN final
TAMIZACIÓN POLVO	LUZ MALLA INTENSIDAD DE VIBRACIÓN ALIMENTACIÓN MAQUINA (ORDEN, MP) CAPACIDAD ÚTIL	VARIABLE VARIABLE (3 posiciones) CONSTANTE	≥ 0.4 mm y ≤ 0.75 mm II paracetamol, almidón, avicel cubrir el rotor
MEZCLADO INICIAL	VELOCIDAD (r.p.m.) TIEMPO CAPACIDAD ÚTIL	CONSTANTE VARIABLE A DETERMINAR	— 10 MINUTOS (mín 5 - máx 15 minutos) óptima 100%
PREPARACIÓN SOLUCIÓN AGLUTINANTE	TIPO AGITADOR (TAMAÑO DEL VASO) CANTIDAD DE AGUA VELOCIDAD r.p.m. TIEMPO TEMPERATURA (sistema calefactor)	FLIADO: ancla A DETERMINAR FLIADO VARIABLE FLIADO	indiferente: ancla o aspas 500 ml (al 6%) — dependerá del procedimiento 80 °C (tras dispersión) y 40 °C después
AMASADO	TIEMPO ADICIÓN AGLUTINANTE VELOCIDAD MALAXADORA TEMPERATURA SOL. AGLUTINANTE TIEMPO DE MALAXADO	VARIABLE CONSTANTE FLIADA VARIABLE	en los 10 primeros minutos — 40 °C 20 minutos
GRANULACIÓN POR EXTRUSIÓN	LUZ NETA TAMIZ VELOCIDAD MAQUINA VELOCIDAD ALIMENTACIÓN	VARIABLE CONSTANTE MANUAL	2 mm (indiferente 1- 3 mm \varnothing) — —
SECADO	TIEMPO DE SECADO TEMPERATURA ENTRADA AIRE TEMPERATURA SALIDA AIRE TEMPERATURA DE SECADO EFICIENCIA SECADO (DIFERENCIAS DE T°) FLUJO AIRE CANTIDAD DE CARGA BANDEJAS	VARIABLE VARIABLE	< 40 horas — — entre 39 - 40°C — — 1 bandeja: \approx 750 g
Granulación SECA	VELOCIDAD ALIMENTACIÓN TAMIZ VELOCIDAD	VARIABLE FLIADO CONSTANTE	— 1 mm \varnothing —
MEZCLADO FINAL	VELOCIDAD (r.p.m.) ALIMENTACIÓN (ORDEN MP) TIEMPO MEZCLADO CAPACIDAD ÚTIL	CONSTANTE CONSTANTE VARIABLE	— 1° granulado seco y después MP extragranulares entre 10 y 15 minutos no influye carga
COMPRESIÓN	VELOCIDAD FUERZA COMPRESIÓN	CONSTANTE A DETERMINAR	— franja media

Tabla 1: Conclusiones del estudio de cualificación de los equipos. (El símbolo \varnothing indica tamaño de luz de malla del tamiz)

Se ensayan dos niveles (en este caso prejuizados por las experiencias previas de cualificación) para cada variable, que se especifican en la tabla 2.

VARIABLE	CÓDIGOS FACTOR	NIVEL -	NIVEL +
TIEMPO DE AMASADO	A (A)	20 minutos	30 minutos
TIEMPO DE SECADO	S (B)	20 horas	40 horas
TIEMPO DE MEZCLADO	M (C)	10 minutos	15 minutos

Tabla 2: Variables y niveles ensayados

Se confecciona un diseño factorial de 2^3 , con lo cual se deberán llevar a cabo como mínimo 8 experimentos², para conocer los efectos principales de las variables y los efectos de las interacciones entre las variables.

CONSIDERACIONES AL DISEÑO: Existen otros factores no reseñados en el estudio que podrían influir y podrían ser objeto de investigación, son los llamados factores ambientales: Tª ambiental, humedad, técnicas operativas del personal,... Para su control se intenta que sean constantes o como mínimo se verifican antes de empezar el ensayo, para comprobar que no están en los extremos críticos y siempre se trabaja con PNTs aprobados.

La variabilidad debida a materias primas, queda eliminada ya que son utilizadas las mismas materias primas (mismo número de lote) en todos los experimentos.

La variabilidad debida a los equipos no existe ya que siempre fueron los mismos utilizados por el mismo personal.

El orden de realización de los experimentos fue aleatorio (es decir no se repitieron los ensayos consecutivamente) a fin de minimizar el sesgo en los resultados y proporcionar seguridad contra los efectos de las variables ocultas.

6.3 CONSTRUCCIÓN DE LA MATRIZ DE DISEÑO DE LAS EXPERIENCIAS

La matriz (tabla 3) refleja la relación de condiciones experimentales que deben contemplarse en cada experimento.

En la primera columna asigna el nº de orden del experimento, mientras que la segunda columna indica el factor que está en nivel + (es decir superior), por ejemplo para el experimento número 6, indicado como AM, en la segunda columna, la “A” implica amasado (+), es decir en nivel alto (30 minutos), la “M” implica mezclado en nivel alto (+), es decir 15 minutos y como no aparece la “ese mayúscula” implica que el secado debe estar en el nivel inferior (-) es decir 20 horas.

² Realmente se fabricaron 24 lotes ya que para hacer el estudio de variabilidad de la producción es imprescindible hacer réplicas de los lotes y se hicieron 2 réplicas adicionales.

N ° EXPERIMENTO	COMBINACIÓN	FACTORES PRINCIPALES		
		A: tiempo de amasado (minutos)	S: tiempo de secado (horas)	M: tiempo de mezclado (minutos)
1	media	20	20	10
2	A	30	20	10
3	S	20	40	10
4	M	30	40	10
5	AS	20	20	15
6	AM	30	20	15
7	SM	20	40	15
8	ASM	30	40	15

Tabla 3: Matriz de diseño de experiencias

Existen algunos programas informáticos (Statgraphics Plus 3.0, Microstat, Minitab, SPSS...) disponibles para confeccionar matrices de diseño de experimentos de una manera guiada y son muy útiles. Para el desarrollo del trabajo se ha utilizado el programa Statgraphics Plus 3.0, aunque paralelamente se ha realizado una hoja de cálculo de Microsoft Excel 7.0, aplicando el método del algoritmo de los signos³. Por ambos métodos se han obtenido los mismos resultados. El uso de la hoja de cálculo se ha demostrado como eficaz y útil cuando no se dispone de un programa informático y permite llegar a los mismos resultados y conclusiones. Por otra parte se hace el estudio estadístico sobre la variabilidad de las respuestas, dato que interesaba profundizar, ya que a menudo la variabilidad de un factor suele ser un factor determinante a la hora de conseguir la calidad especificada, mientras que el propio factor en sí no lo es.

Para construir la matriz se puede seguir un sistema mecánico que consiste en preparar el n° de filas a partir del cálculo del n° de experimentos $2^3 = 8$ (tabla 4), en la primera columna se coloca lo que será el primer factor y se va rellenando alternando los signos (-), valor mínimo de la variable, con los (+), valor máximo de la variable, hasta completar todas las filas previstas. Para la segunda columna (2º factor) se van alternando 2 signos (-) y 2 (+) consecutivamente hasta la última fila y para la 3ª columna (correspondiente al tercer factor), 4 signos (-) y 4 signos (+). Para calcular el signo de las columnas de interacciones se calcula multiplicando los signos de los factores que interaccionan; así por ejemplo el signo de la interacción AS en el experimento 1, se calcula multiplicando el (-) (correspondiente al factor A) y el (-) (correspondiente al factor S), con lo cual será + (de $(-) \times (-) = +$).

³ También llamado de Box, Hunter y Hunter.

N ° EXPERIMENTO	COMBINACIÓN	FACTORES PRINCIPALES			INTERACCIONES			
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM
1	media	-	-	-	+	+	+	-
2	A	+	-	-	-	-	+	+
3	S	-	+	-	-	+	-	+
4	AS	+	+	-	+	-	-	-
5	M	-	-	+	+	-	-	+
6	AM	+	-	+	-	+	-	-
7	SM	-	+	+	-	-	+	-
8	ASM	+	+	+	+	+	+	+

Tabla 4: Matriz de diseño de experiencias con interacciones

6.4 REALIZACIÓN DEL TRABAJO EXPERIMENTAL

En este caso también interesa conocer la variabilidad del proceso⁴, con lo cual cada experimento se repetirá tres veces, a fin de estudiar la influencia de la variabilidad del proceso en las respuestas estudiadas, con lo cual se fabricarán en total 24 lotes. De los 24 se efectuarán las pruebas de riqueza (media de 10 comprimidos), % medio de disolución del principio activo a partir de 6 comprimidos a los 30 minutos y dureza media de 10 comprimidos. Todos los resultados se tabulan en las matrices calculándose los efectos de cada factor.

De todos los lotes se confeccionó la documentación de fabricación a fin de evitar errores derivados de documentación.

6.5 CONSTRUCCIÓN DE LA MATRIZ DE EFECTOS

Para el cálculo de los efectos se sigue el procedimiento de sumar o restar el valor medio de los resultados según el signo que le corresponda por la columna que se estudie. Por ejemplo, en la tabla 5, para calcular el efecto del factor principal A, se multiplica el resultado de riqueza de la primera fila por el signo que corresponda a la columna A para aquella misma fila, la operación completa correspondería a:

$$(-1) \times 151,8 + (+1) \times 147,3 + (-1) \times 149 + (+1) \times 144,1 + (-1) \times 149,6 + (+1) \times 146,3 + (-1) \times 148,1 + (+1) \times 146,6$$

⁴ Al ser un proceso destinado al laboratorio de prácticas, inevitablemente existirá una variabilidad asociada al proceso de elaboración del producto, por lo que interesa estudiar la debida al propio proceso y su posible mejora.

y se obtiene un valor total de -3,6. Se continua de la misma manera hasta calcular el efecto de todas las columnas.

Cada experimento se ha repetido tres veces, por lo que se dispone de su error estándar, útil para estudiar si la variabilidad de alguno de los factores influye significativamente en los resultados. Para ello se construye una segunda matriz que recoge la variabilidad de los resultados frente a los factores y se analiza de manera análoga su influencia. No obstante, no es posible trabajar directamente sobre los valores de desviación estándar, hay que hacer una operación matemática previa que es calcular el cuadrado de la desviación estándar (variancia entonces) y después se calcula el logaritmo neperiano de la variancia, con lo que ya se podrán promediar y al valor resultante (representativo de la media de las variancias) se le aplican los mismos cálculos que a la media y se confecciona una segunda matriz del factor.

Respecto al programa Statgraphics Plus 3.0 se hace un segundo diseño factorial que combina los tres factores citados anteriormente con el logaritmo neperiano de la variancia de las respuestas (% disolución, riqueza y dureza).

6.5.1 MATRICES RESPECTO A LA RIQUEZA DE LOS COMPRIMIDOS

6.5.1.1 MATRIZ DE LA MEDIA DE LA RIQUEZA

Nº EXP	COMBINACIÓN	FACTOR PRINCIPAL			INTERACCIONES				RESULTADOS			CALCULOS				
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM	riqueza (LOTE 1)	riqueza (LOTE 2)	Riqueza (LOTE 3)	media	DS	(DS) ²	Ln (DS) ²	ORDE N
1	Media	-1	-1	-1	1	1	1	-1	150,2	154,6	150,7	151,8	1,967	3,87	1,35	1
2	A	1	-1	-1	-1	-1	1	1	147,0	146,8	148,0	147,3	0,525	0,28	-1,29	5
3	S	-1	1	-1	-1	1	-1	1	147,6	148,3	151,0	149,0	1,466	2,15	0,76	3
4	AS	1	1	-1	1	-1	-1	-1	139,0	143,2	150,0	144,1	4,532	20,54	3,02	8
5	M	-1	-1	1	1	-1	-1	1	148,9	150,2	149,8	149,6	0,544	0,30	-1,22	2
6	AM	1	-1	1	-1	1	-1	-1	144,5	145,9	148,4	146,3	1,613	2,60	0,96	7
7	SM	-1	1	1	-1	-1	1	-1	149,4	146,7	148,3	148,1	1,109	1,23	0,21	4
8	ASM	1	1	1	1	1	1	1	145,3	144,3	150,1	146,6	2,532	6,41	1,86	6
ESTIMACIÓN DEL EFECTO DEL FACTOR		A	S	M	AS	AM	SM	ASM				media	147,8			
		-3,60	-1,82	-0,38	0,37	1,13	1,22	0,53								

Tabla 5: Matriz de respuesta para la riqueza y cálculos relacionados.

En la última fila de la tabla 5 se especifican los efectos calculados de los factores respecto de la

respuesta riqueza, el mayor efecto⁵ lo presenta el amasado (-3,60), lo cual significaría que el paso de 20 a 30 minutos representa una pérdida de riqueza importante, al igual que el secado (-1,82), es decir a mayor secado más pérdida de principio activo, mientras que la interacción amasado - mezcla favorecería al contenido de principio activo, lo mismo que la interacción secado - mezcla. El resto de efectos son cercanos a cero con lo cual a priori no influirían significativamente sobre la riqueza (la magnitud del efecto tiempo de mezclado es cercana a cero -0,38). Las interacciones de los tres factores también presentan efectos bajos. Para evaluar la representatividad de estos efectos se analiza el diagrama de Pareto⁶ que se construye representando los efectos en las ordenadas y en abscisas mediante una barra el valor absoluto de cada efecto y ordenando los efectos de mayor de menor (gráfico 1).

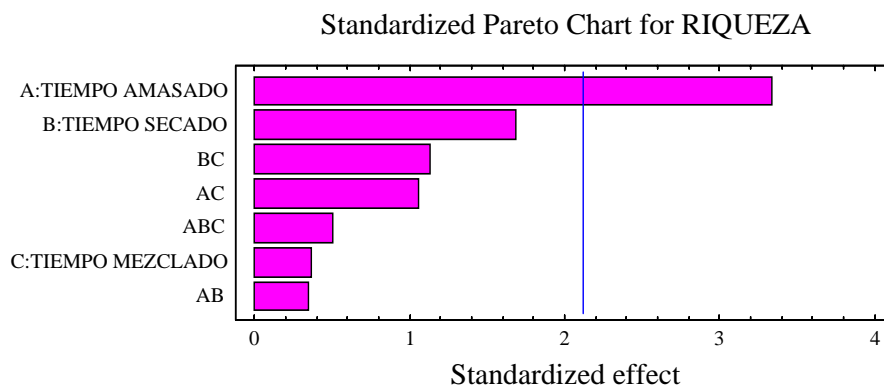


Gráfico 1: Diagrama de Pareto respecto a la riqueza (medias).

En principio tan sólo parece que el tiempo de amasado tenga un efecto estadísticamente significativo sobre los resultados de riqueza, ya que supera el límite marcado como estadísticamente significativo (línea vertical), aunque hay que considerar que el tiempo de secado está muy cercano a la línea. Para asegurar la significación de los efectos se analizan los resultados del análisis de la variancia que proporciona el programa Statgraphics Plus 3.0 (ver tabla 6).

⁵ Efecto en magnitud sin tener en cuenta el signo. Ya que el signo indica el sentido en que afecta a la respuesta, un signo positivo implica que la respuesta se ve aumentada por el factor en nivel alto

⁶ Pareto definió que en la mayoría de los procesos industriales el 80% de la variabilidad estaba provocado por tan sólo un 20% de las causas. Este principio se ha aplicado para conocer las causas de defectos y su variabilidad ya que al eliminarlas se produce una mejora de la calidad. Habitualmente se representa en histogramas.

Analysis of Variance for RIQUEZA					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:TIEMPO AMASADO	77,76	1	77,76	11,10	0,0042
B:TIEMPO SECADO	19,8017	1	19,8017	2,83	0,1122
C:TIEMPO MEZCLADO	0,881667	1	0,881667	0,13	0,7274
AB	0,806667	1	0,806667	0,12	0,7388
AC	7,70667	1	7,70667	1,10	0,3099
BC	8,88167	1	8,88167	1,27	0,2768
ABC	1,70667	1	1,70667	0,24	0,6284
Pure error	112,113	16	7,00708		
Total (corr.)	229,658	23			

R-squared = 51,1826 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 29,8249 percent
Standard Error of Est. = 2,64709
Mean absolute error = 1,60833
Durbin-Watson statistic = 1,1103

Tabla 6: ANOVA de los resultados de Riqueza (medias)

En la tabla 6 se compara la significación estadística de cada efecto comparando el cuadrado medio con una estimación del error experimental. En este caso un efecto tiene un valor de probabilidad menor de 0,05%, lo cual implica que sólo éste es significativamente diferente de cero con un 95% de probabilidad. Éste es el tiempo de amasado (A).

El estadístico R^2 indica que el modelo ajustado explica el 51,18% de la variabilidad de la respuesta riqueza. El estadístico R^2 (ajustado para los grados de libertad de la experiencia), que es más adecuado para comparar modelos con diferentes nº de variables independientes es 29,83%. El error estándar del ajustado muestra una desviación estándar de los residuales de 2,65. El error absoluto medio de 1,60833 es el valor medio de los residuales. El estadístico de Durbin-Watson (DW) indica si existe correlación significativa basada en el orden en que se dan los datos. Ya que el valor es inferior a 1,4 indica que probablemente existe alguna correlación entre los residuales. Por otra parte, el programa informático también proporciona la ecuación de regresión ajustada para los datos:

$$RIQUEZA = 147,84 - 1,800 \times A - 0,908 \times S - 0,192 \times M + 0,183 \times AS + 0,567 \times AM + 0,608 \times SM + 0,53 \text{ ASM}$$

La ecuación también se puede enunciar si se toman los efectos calculados (última fila de la tabla 5) y se divide por 2, pues al pasar de +1 a -1 se recorren dos unidades y el coeficiente de la ecuación expresa el cambio por unidad.

6.5.1.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA MEDIA DE LA RIQUEZA

Los efectos representados sobre papel probabilístico (gráfico 2), muestran todos los puntos cercanos a la recta, excepto uno, el primer punto por la izquierda (sobre -3,6) correspondería al factor A (tiempo de amasado) que ya se identificó como estadísticamente significativo en el diagrama de Pareto (gráfico 1). En base a los estudios estadísticos realizados, puede afirmarse definitivamente que ni el tiempo de mezclado ni el tiempo de secado influye significativamente en la riqueza de los comprimidos y sí lo hace el tiempo de amasado, lo que concuerda con la validación realizada (capítulo 5) en donde se demostraba que a tiempo 15 minutos existía una pérdida de homogeneidad en la distribución del principio activo de la masa.

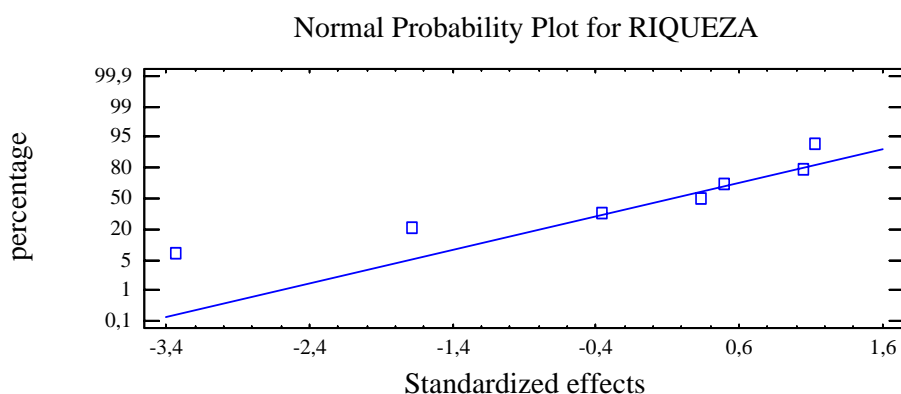


Gráfico 2: Representación de los efectos sobre la riqueza en papel probabilístico.

6.5.1.2.1 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS PRINCIPALES SOBRE LA MEDIA DE LA RIQUEZA

Según los resultados obtenidos, está claro que la combinación de factores maximiza la respuesta riqueza. Según la ecuación calculada, el valor óptimo sería 151,8 mg, que se conseguiría con la combinación de factores (-,-,-), es decir tiempo de amasado, 20 minutos; tiempo de secado, 20 horas y tiempo de mezclado, 10 minutos.

Gráficamente también se pueden valorar estos efectos. El primer gráfico que proporciona Statgraphics Plus 3.0 corresponde al de los efectos principales (gráfico 3). Este gráfico muestra la variable respuesta estimada como función de cada factor experimental. En cada gráfico el factor de que se trate varía del

nivel inferior (-1,0)⁷ al superior (+1,0), mientras los otros factores se mantienen constantes en su valor medio. La primera parte de la gráfica muestra la respuesta riqueza cuando el factor A (tiempo de amasado) pasa desde un nivel bajo (-1,0) hasta el nivel alto (+1,0). Los tres factores dan líneas con pendiente negativa, es decir se mejora la respuesta riqueza si el factor se mantiene en nivel bajo (-1,0) o lo que es lo mismo, para el factor tiempo de amasado, al aumentar el tiempo de amasado no se favorece la riqueza de los comprimidos, lo cual resulta lógico ya que el paracetamol es un producto que se puede degradar si existen condiciones prolongadas de humedad y con la exposición directa a la luz, o como se concluía en la validación del capítulo 5, la falta de homogeneidad de la masa puede ser debida a que un tiempo excesivo de amasado provoque desagregación de la masa. Para el tercer factor (M; tiempo de mezclado) la recta es casi paralela al eje de abscisas, lo cual indica que es un factor que no influye significativamente en la respuesta.

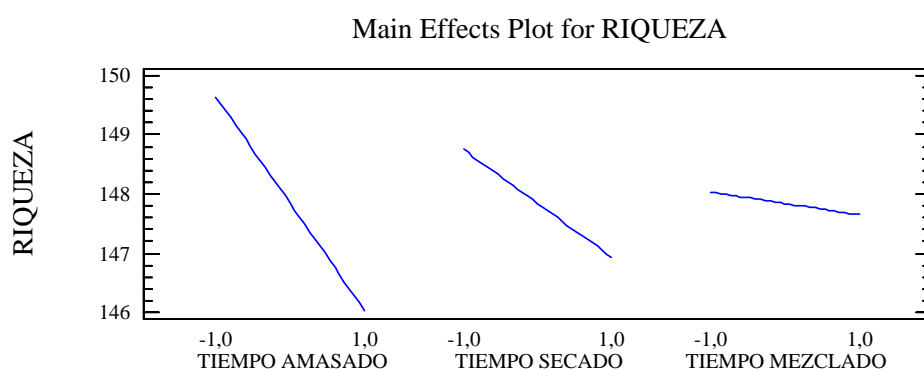


Gráfico 3: Representación gráfica proporcionada por Statgraphics Plus 3.0 de los efectos principales sobre la riqueza

En resumen y como conclusión de esta etapa es imprescindible fijar el tiempo de amasado en nivel bajo (-) para optimizar la respuesta. El resto de factores no influyen significativamente pero interesa que permanezcan en su nivel (-) ya que proporcionan respuestas ligeramente mayores a las obtenidas con el factor en nivel alto (+).

⁷ A partir de ahora el nivel bajo del factor será representado indistintamente por: (-), (-1) o (-1,0), dependiendo del soporte informático de donde procede la información. De la misma manera el nivel alto se representa por: (+), (+1) o (+1,0).

6.5.1.2.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES SOBRE LA MEDIA DE LA RIQUEZA

Las interacciones no mostraron efecto significativo (tabla 5, gráfico 2) sobre la media de la respuesta riqueza con lo cual no será necesario su análisis. No obstante, se adjunta el gráfico que proporciona Statgraphics Plus 3.0 (gráfico 4) en que se muestra la variable estimada como una función de un par de factores. En cada representación gráfica figura un factor que varía de un nivel inferior (-1) al superior (+1) y la línea corresponde a la riqueza cuando el segundo factor es mantenido en el nivel inferior (marcada en los extremos por el signo -), mientras que en la otra línea el segundo factor se mantiene en nivel alto (indicado por + en los extremos). El resto de los factores excepto los dos de la interacción se mantienen constantes en su nivel central. Por ejemplo, para las dos primeras líneas del gráfico 4 (bajo la parte de las abscisas marcada con AB), la línea superior (marcada con -) corresponde a la riqueza de los comprimidos cuando se mantiene el nivel del factor B en nivel (-) y el factor A se modifica desde (-1,0) a (+1,0). Si las líneas (-) y (+) no se cruzan entre sí, implica que no existe interacción estadísticamente significativa entre ambos factores, como es en el caso de la interacción AB. En este caso no aparece problema ya que en todas las combinaciones de los factores los niveles (-) y (-1,0) favorecen el mayor contenido de riqueza de los comprimidos, con lo cual si es posible, se darán estas condiciones como las de trabajo, aunque no será imprescindible, ya que ninguna interacción afecta significativamente a la respuesta riqueza.

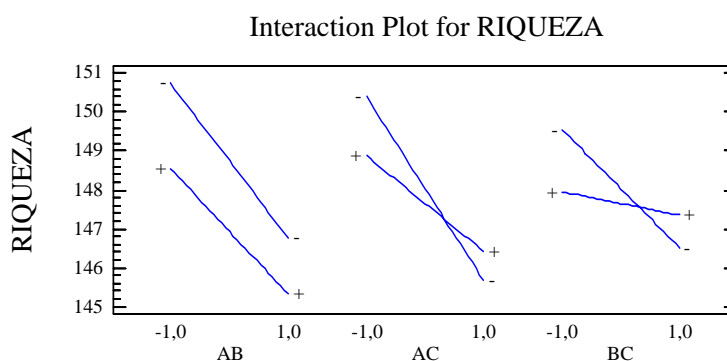


Gráfico 4: Gráfico proporcionado por Statgraphics Plus 3.0 para las tres interacciones: AB (AS), AC (AM), BC (SM).

Otra forma de analizar los datos de las interacciones, es preparar manualmente un gráfico de efectos (gráfico 5); en cada eje se pone un factor y sus niveles (- y +) y a continuación se calcula la media del efecto para aquellas condiciones concretas:

Por ejemplo para confeccionar el gráfico 5, correspondiente a los efectos de la interacción AB, debe observarse las combinaciones posibles de los 2 factores, que se tabulan a continuación:

FACTOR A	FACTOR B	CÁLCULOS	RESULTADO
-	-	$(151.8 + 149.6) / 2$	150.7
+	-	$(146.3 + 147.3) / 2$	146.8
-	+	$(148.1 + 149.0) / 2$	148.6
+	+	$(146.6 + 144.1) / 2$	145.4

Si se buscan los lotes que tengan las condiciones (-,-) de AB se encontrarán 2, el lote 1 (-,-,-) y el lote 5 (-, -,+), con lo cual deberá promediarse los resultados para obtener el valor de la interacción. Así mismo para calcular el valor de la interacción cuando los factores toman valor (+,-), se localizan los dos lotes en la tabla 5, que serán el lote 2 (+,-,-): 147,3 y lote 6 (+,-,+): 146,3 y se promedian.

De la misma manera se calculan el resto de combinaciones y se representan en los dos ejes, con lo que gráficamente puede observarse cuales son las condiciones que dirigen hacia una mejor riqueza. En este caso son siempre ir hacia el nivel (-) de cualquiera de los factores, representado por el sentido de las flechas en el gráfico 5, ya que para un nivel alto de A, la mayor riqueza se consigue con S (-), incremento de 1,4 mg, mientras que en el nivel bajo de A el incremento es de 2,1 mg. En resumen, siempre será preferible trabajar en un nivel (-) de tiempo de amasado y a este nivel resulta más adecuado secar en nivel (-) aunque ambos resultados están cercanos al teórico (150 mg).

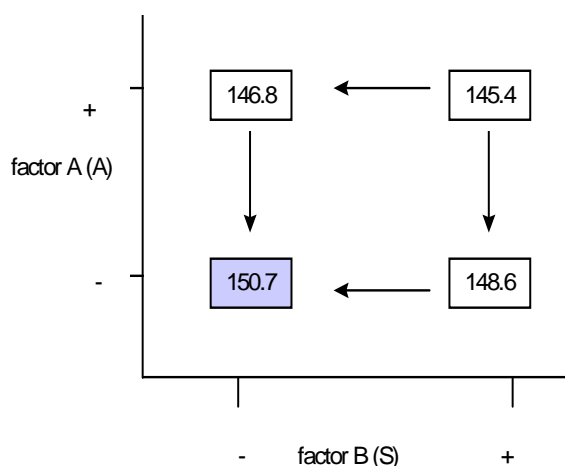


Gráfico 5: Representación gráfica de los efectos de la interacción AB calculados para la riqueza

Respecto a la interacción AC mostrada en el gráfico 4 el eje de abscisas muestra los niveles del factor A (tiempo de amasado), las rectas dibujadas corresponden al valor de la riqueza con factor C en nivel

bajo (-), como evoluciona al pasar el factor A de (-1,0) a (+1,0) y al valor de la riqueza con el factor C en nivel alto (+, representado por la recta marcada con - en sus extremos). En este caso las rectas se cruzan con lo cual implica que existe interacción entre ambos factores. De un análisis primario de los datos puede observarse que a nivel alto de A ([+1,0], tiempo de amasado 30 minutos) es indiferente que el factor C se halle en nivel (-) o (+), ya que ambas rectas son cercanas entre sí. La diferencia de riqueza entre 20 ó 40 horas de secado (+) sólo se muestra con 0.8 mg (ver gráfico 6), en cambio si está en tiempo de amasado (-1,0) bajo de 20 minutos, la diferencia es de 1,5 mg de paracetamol. En resumen, siempre será preferible trabajar en un nivel (-) de tiempo de amasado y a este nivel resulta indiferente mezclar 10 ó 15 minutos, ya que ambos resultados están cercanos al teórico (150 mg).

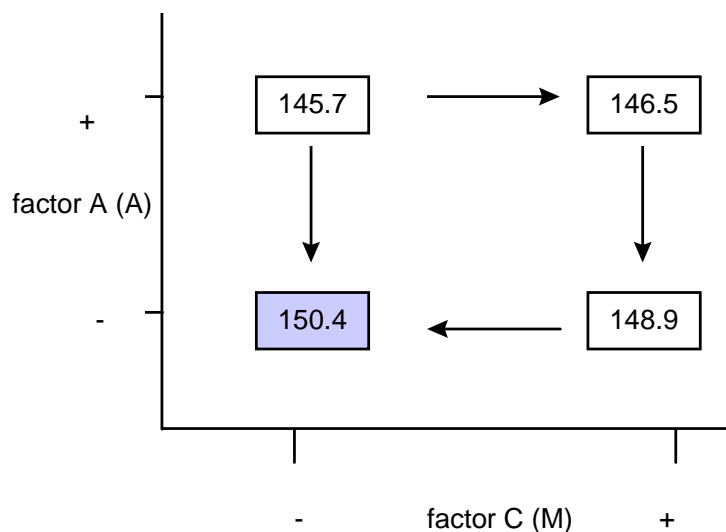


Gráfico 6: Representación gráfica del efecto de la interacción AC sobre la riqueza.

Respecto a la interacción BC mostrada en el gráfico 4, el eje de abscisas muestra los niveles del factor B (tiempo de secado), las rectas dibujadas corresponden a la evolución del valor de la riqueza al pasar de (-1,0) a (+1,0) con el factor C en nivel bajo (-) línea con los extremos marcados con - y al valor de la riqueza con el factor C en nivel alto (+). En este caso las rectas se cruzan con lo cual implica que existe interacción entre ambos factores. De un análisis primario de los datos puede observarse que a nivel alto de B (tiempo de secado 40 horas) es indiferente que el factor C se halle en nivel (-) o (+), ya que la diferencia de riqueza entre 10 minutos de mezclado (-) y 15 minutos (+) sólo se muestra con 0,6 mg (ver gráfico 7). En resumen, siempre será preferible trabajar en un nivel (-) de tiempo de secado y a este nivel resulta conveniente mezclar durante 10 minutos ya que presenta mejores resultados respecto a la respuesta riqueza.

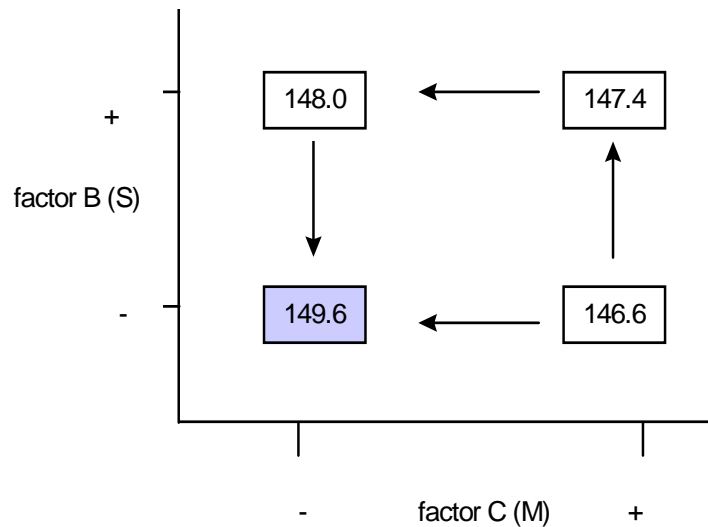


Gráfico 7: Representación gráfica del efecto de la interacción BC sobre la riqueza

6.5.1.2.3 CONCLUSIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES DE LOS FACTORES SOBRE LA MEDIA DE LA RIQUEZA

Parece claro, que la combinación que mejor resultado proporciona respecto a la riqueza es la (-,-,-), aún teniendo en cuenta las interacciones. Esto puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta (gráfico 8), en el que se observa que para un tiempo de mezclado dado (el programa toma el valor central del intervalo estudiado, que representa por 0,0, correspondiente al valor medio de +1,0 y -1,0), la distribución riqueza disminuye al aumentar el tiempo de amasado y al aumentar el tiempo de secado hasta 40 horas, que sería el tiempo máximo obtenido en la cualificación. Con ello se demuestra que ambos factores deben permanecer en nivel bajo (-) para optimizar la respuesta de riqueza.

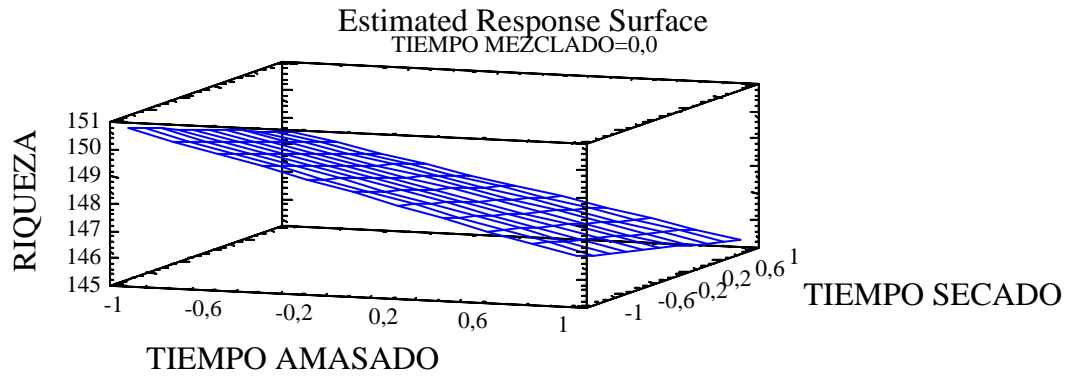


Gráfico 8: Gráfico de superficie de respuesta para la riqueza de los comprimidos.

El programa informático proporciona otro gráfico que permite relacionar las tres variables a la vez (gráfico 9) sobre la respuesta riqueza. Cada vértice del cubo proporciona el valor que toma la riqueza en las condiciones que reflejan las coordenadas (x, y, z). Puede observarse que el vértice que proporciona la riqueza más alta es el que combina los factores en su nivel bajo (-,-,-).

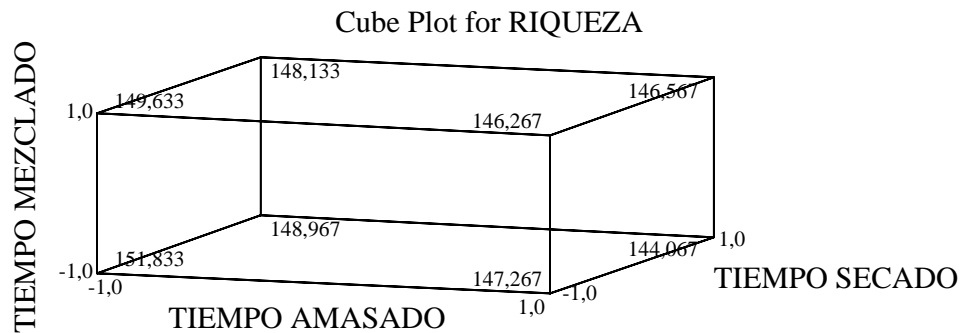


Gráfico 9: Gráfico cúbico que pone de manifiesto la relación de las tres variables.

6.5.1.3 MATRIZ DE LA VARIABILIDAD DE LA RIQUEZA

N ° EXP.	COMBINACIÓN	FACTORES PRINCIPALES			INTERACCIONES								
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM	media	DS	(DS)2	Ln (DS2)	ORDEN EFECTO ⁸
1	media	-1	-1	-1	1	1	1	-1	151,8	2,0	3,9	1,4	3
2	A	1	-1	-1	-1	-1	1	1	147,3	0,5	0,3	-1,3	8
3	S	-1	1	-1	-1	1	-1	1	149,0	1,5	2,1	0,8	5
4	AS	1	1	-1	1	-1	-1	-1	144,1	4,5	20,5	3,0	1
5	M	-1	-1	1	1	-1	-1	1	149,6	0,5	0,3	-1,2	7
6	AM	1	-1	1	-1	1	-1	-1	146,3	1,6	2,6	1,0	4
7	SM	-1	1	1	-1	-1	1	-1	148,1	1,1	1,2	0,2	6
8	ASM	1	1	1	1	1	1	1	146,6	2,5	6,4	1,9	2
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM					
ESTIMACIÓN DEL EFECTO DEL FACTOR		0,86	1,51	-0,51	1,09	1,05	-0,35	-1,36			media	0,725	

Tabla 7: Matriz de respuesta para la variabilidad de la riqueza y cálculos relacionados.

En la última fila de la tabla 7 se especifican los efectos calculados de los factores respecto de la variabilidad de la respuesta riqueza. El mayor efecto corresponde al factor S (T^a de secado) con 1,51 y a la interacción ASM (-1.36).

Para evaluar la representatividad del efecto se analiza el diagrama de Pareto correspondiente (gráfico 10). En este caso no se puede aplicar un estudio estadístico de ANOVA ya que sólo se dispone de un valor de variancia y no existen grados de libertad para su cálculo. No obstante, como interesa diferenciar los efectos estadísticamente significativos, puede realizarse la exclusión forzada de uno de los factores (escogiendo el de menor efecto) y así utilizar el grado de libertad para el cálculo de los efectos estandarizados⁹ en el histograma de Pareto (gráfico 11) y el análisis de la variancia (tabla 8).

⁸ Orden de mayor de menor.

⁹ El efecto estandarizado significa que el efecto estimado se ha dividido por el error estándar, lo cual es equivalente a la t de Student para cada efecto.

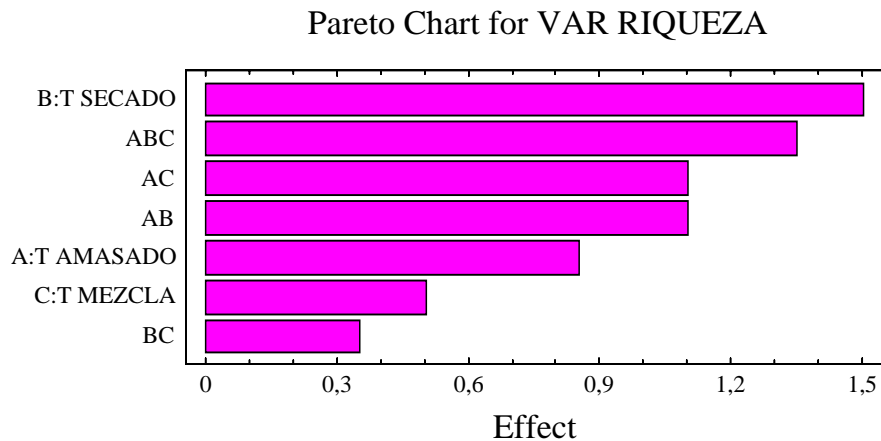


Gráfico 10: Diagrama de Pareto de los efectos (valor absoluto sin estandarizar) respecto a la variabilidad de la riqueza.

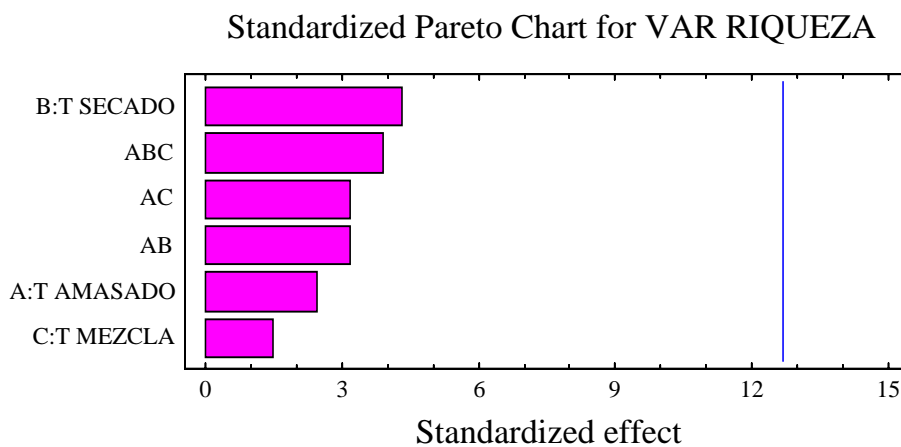


Gráfico 11: Diagrama de Pareto con los efectos estandarizados sobre la variabilidad de la riqueza.

En el gráfico 11 se han representado los efectos estandarizados lo cual permite dibujar el límite de significación estadística (línea vertical) con el 95% de probabilidad y comprobar que ninguno de los factores estudiados es significativo con una probabilidad del 95%. Para poder calcular el diagrama de Pareto con los efectos estandarizados ha sido necesario prescindir de uno de los factores para utilizar el grado de libertad para el cálculo de la estandarización. En este sentido se ha despreciado el efecto con un valor absoluto más pequeño que corresponde a la interacción BC (gráfico 11).

Al excluir del estudio uno de los factores (el menor) sí se pueden calcular los errores estándares con el grado de libertad y realizar el análisis de la variancia (tabla 8). Éste demuestra que todos los factores son diferentes de cero con una probabilidad del 95% (ya que ninguno presenta una probabilidad menor del 0,05%). El modelo ajustado explica un 98,39% de la variabilidad de la riqueza (mientras que el R^2 más adecuado para comparar modelos con diferentes números de variables independientes es 88,7%). El error estándar de los residuales es 0,494975, mientras que el error absoluto medio es 0,175. El

estadístico de DW es mayor de 1,4 con lo cual puede afirmarse que no existe correlación de los residuales.

Analysis of Variance for VAR RIQUEZA - ESTUDIO VARIABILIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:T AMASADO	1,445	1	1,445	5,90	0,2487
B:T SECADO	4,5	1	4,5	18,37	0,1459
C:T MEZCLA	0,5	1	0,5	2,04	0,3888
AB	2,42	1	2,42	9,88	0,1961
AC	2,42	1	2,42	9,88	0,1961
ABC	3,645	1	3,645	14,88	0,1615
Total error	0,245	1	0,245		
Total (corr.)	15,175	7			

R-squared = 98,3855 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 88,6985 percent

Tabla 8: Análisis de la variancia de la respuesta riqueza, excluyendo el efecto de la interacción BC

Respecto a la ecuación que correspondería al modelo ajustado:

$$\text{VARIAB RIQUEZA} = 0,725 + 0,43 \times A + 0,75 \times S - 0,25 \times M + 0,55 \times AS + 0,55 \times AM - 0,181 \times SM - 0,681 \text{ ASM}$$

6.5.1.4 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA RIQUEZA

Puede comprobarse en la representación de los efectos en papel probabilístico (gráfico 12) que ningún factor se separa de la línea de ajustado y todos ellos se hallan en un margen estrecho alrededor del cero, por lo tanto ninguno afecta significativamente a la variabilidad de la respuesta riqueza.

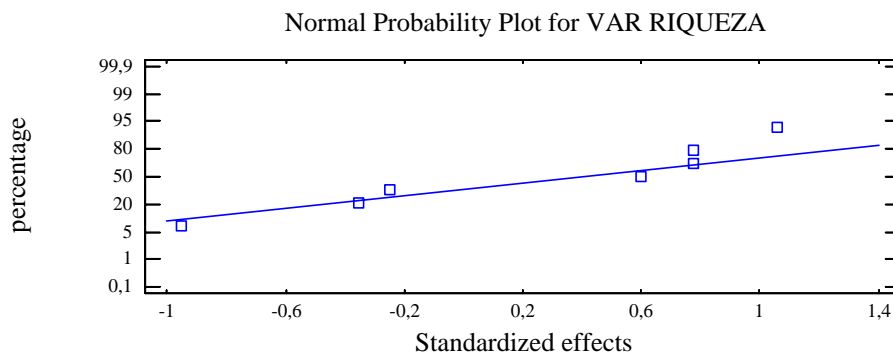


Gráfico 12: Representación de los efectos sobre la variabilidad de la riqueza en papel probabilístico

6.5.1.4.1 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS PRINCIPALES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA RIQUEZA

Gráficamente también se pueden valorar estos efectos. El primer gráfico que proporciona Statgraphics Plus 3.0 corresponde al de los efectos principales (gráfico 13). Este gráfico muestra la variable respuesta estimada como función de cada factor experimental. En cada gráfico el factor de que se trate varía del nivel inferior (-1,0) al superior (+1,0), mientras los otros factores se mantienen constantes en su valor medio. La primera parte de la gráfica muestra la respuesta riqueza cuando el factor A (tiempo de amasado) pasa desde un nivel bajo (-1,0) hasta el nivel alto (+1,0). Los dos primeros factores dan líneas con pendiente positiva, es decir se mejora la respuesta riqueza si el factor se mantiene en nivel bajo o lo que es lo mismo, para el factor tiempo de amasado, al aumentar el tiempo de amasado y el tiempo de secado se favorece la variabilidad de la respuesta riqueza de los comprimidos, con lo cual se deberían mantener en su nivel mínimo (-); lo contrario ocurre para el tiempo de mezclado. En resumen la combinación más favorable de factores respecto a sus efectos principales será: (-,-,+).

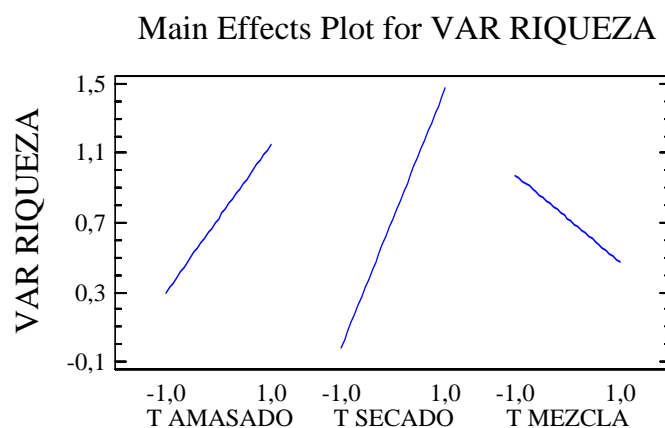


Gráfico 13: Representación gráfica de los efectos principales para la variabilidad de la respuesta riqueza

6.5.1.4.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES SOBRE LA RIQUEZA

Para analizar las interacciones, Statgraphics Plus 3.0 proporciona otro gráfico (gráfico 14) en que se dibujan las líneas correspondientes al valor de la variabilidad de la riqueza según el nivel en que se

encuentren los factores. Por ejemplo, para las dos primeras líneas (parte de las abscisas marcada con AB), la línea superior (marcada con - en sus extremos) corresponde a la respuesta variabilidad de la riqueza de los comprimidos cuando se mantiene el nivel del factor B en nivel (-) y el factor A se ha modificado desde de (-1,0) a (+1,0). Si las líneas (-) y (+) se cruzan entre sí, implica que existe interacción estadísticamente significativa entre ambos factores, situación que aparece en este caso únicamente para la interacción AC.

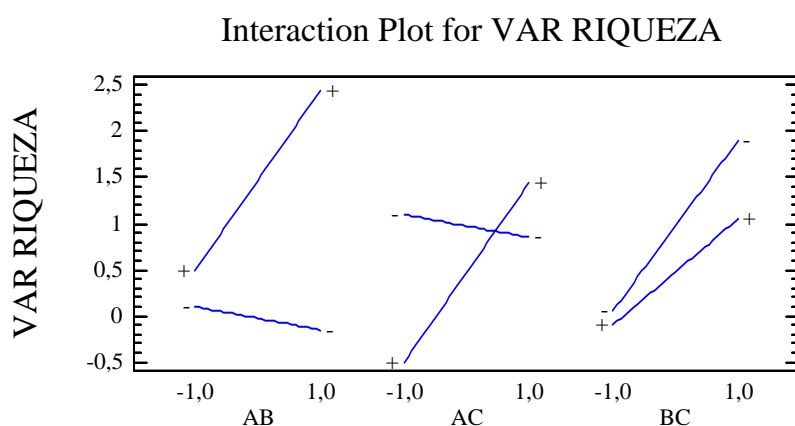


Gráfico 14: Gráfico proporcionado por Statgraphics Plus 3.0 para los efectos de las interacciones en la respuesta variabilidad de la riqueza

Otra forma de analizar los datos de las interacciones, es preparar manualmente un gráfico de efectos (gráfico 15). En cada eje se pone un factor y sus niveles (- y +) y a continuación se calcula la media del efecto para aquellas condiciones concretas.

Por ejemplo para calcular los efectos de la interacción AB sobre la variabilidad de la riqueza, se ha preparado el gráfico 15¹⁰, de manera que gráficamente puede observarse cuales son las condiciones que dirigen hacia una menor variabilidad de la respuesta riqueza; en este caso la menor variabilidad se obtendría si se trabajase en nivel de amasado (+) y en nivel de mezclado (-).

¹⁰ El procedimiento de confección del gráfico pormenorizado aparece en el apartado 6.5.1.2.2.

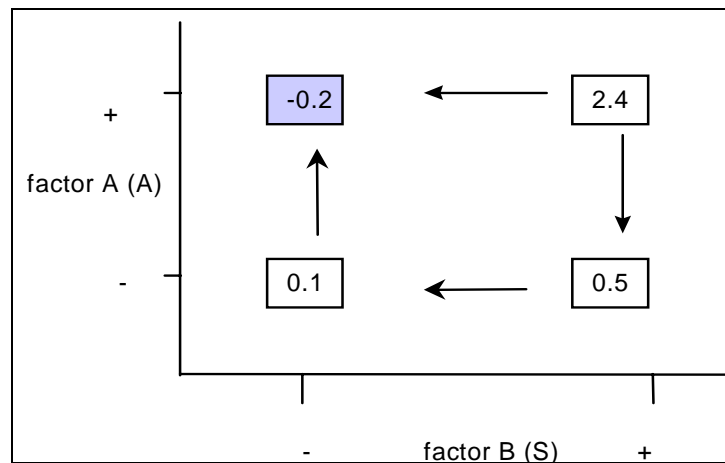


Gráfico 15: Representación gráfica del efecto de la interacción AB sobre la variabilidad de la respuesta riqueza

Respecto a la interacción AC, representada en el gráfico 14, el eje de abscisas muestra los niveles del factor A (tiempo de amasado), las rectas dibujadas corresponden al valor de la riqueza con factor C en nivel bajo (-), como evoluciona al pasar el factor A de (-,0,1) a (+,0,1) y al valor de la riqueza con el factor C en nivel alto (+). En este caso las rectas se cruzan con lo cual implica que existe interacción entre ambos factores. De un análisis primario de los datos del gráfico 16 puede establecerse que las condiciones más favorables serán las - y +.

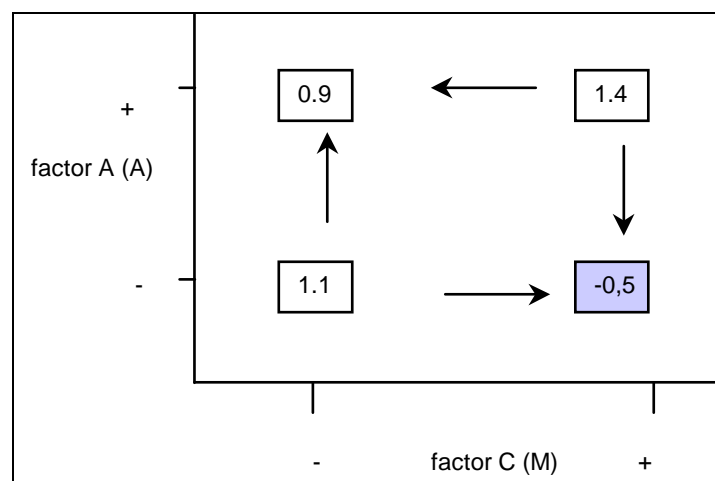


Gráfico 16: Representación gráfica de la variabilidad de la interacción AC

Respecto a la interacción BC, representada en el gráfico 17, el eje de abscisas muestra los niveles del factor B (tiempo de secado), las rectas dibujadas corresponden al valor de la riqueza con factor C en nivel bajo (-), como evoluciona al pasar el factor B de - a + y al valor de la riqueza con el factor C en nivel alto (+). En este caso las rectas se cruzan con lo cual implica que existe interacción entre ambos

factores. Del análisis primario de los datos (gráfico 17) puede observarse que la combinación más favorable es la (-,+).

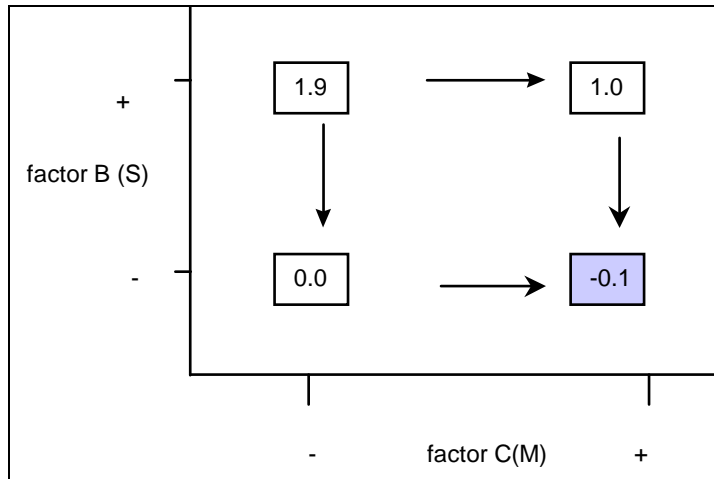


Gráfico 17: Representación del efecto de la interacción BC sobre la variabilidad de la riqueza

6.5.1.4.3 CONCLUSIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS FACTORES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA RIQUEZA

Según los resultados obtenidos, está claro que la combinación de factores minimiza la variabilidad de la respuesta riqueza. Según la ecuación calculada el valor óptimo sería -0.625, lo que se conseguiría con la combinación de factores (+,-,-), es decir tiempo de amasado, 30 minutos; tiempo de secado, 20 horas y tiempo de mezclado, 10 minutos. Puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta que para un tiempo de mezclado dado (el programa toma el valor central del intervalo estudiado), la distribución de variabilidad de riqueza disminuye ligeramente al aumentar el tiempo de amasado, pero aumenta mucho al aumentar el tiempo de secado.

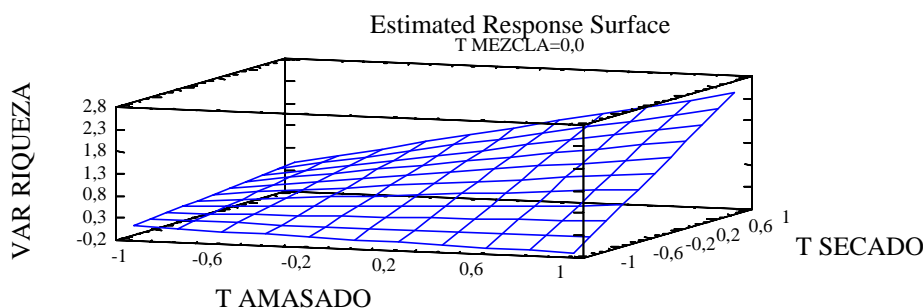


Gráfico 18: Gráfico de superficie de respuesta

Otra representación de los tres efectos la da el gráfico en cubo (gráfico 19) donde puede deducirse la

menor variabilidad y la combinación de factores que la proporcionan, en el vértice marcado con -0,475 (localizado en la parte cara posterior, ángulo superior izquierdo).

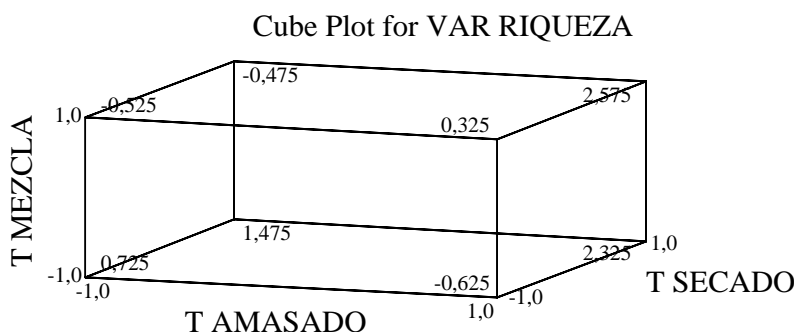


Gráfico 19: Gráfico en cubo de los efectos sobre la variabilidad de la riqueza

6.5.2 MATRICES RESPECTO AL % PARACETAMOL DISUELTO DE LOS COMPRIMIDOS A LOS 30 MINUTOS

6.5.2.1 MATRIZ DE LA MEDIA DE LA DISOLUCIÓN

N° EXP	COMBINACIÓN	FACTOR PRINCIPAL			INTERACCIONES				RESULTADOS			CÁLCULOS				
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM	% (LOTE 1)	% (LOTE 2)	% (LOTE 3)	media	DS	(DS)²	Ln (DS²)	ORDEN
1	media	-1	-1	-1	1	1	1	-1	97,5	98,7	99,3	98,5	0,748	0,56	-0,58	1
2	A	1	-1	-1	-1	-1	1	1	96,9	98,6	97,2	97,6	0,741	0,55	-0,60	3
3	S	-1	1	-1	-1	1	-1	1	96,5	97,0	99,0	97,5	1,080	1,17	0,15	4
4	AS	1	1	-1	1	-1	-1	-1	99,5	94,0	96,0	96,5	2,273	5,17	1,64	7
5	M	-1	-1	1	1	-1	-1	1	98,1	97,5	97,4	97,7	0,309	0,10	-2,35	2
6	AM	1	-1	1	-1	1	-1	-1	97,2	97,5	95,1	96,6	1,068	1,14	0,13	6
7	SM	-1	1	1	-1	-1	1	-1	96,0	100,9	91,9	96,3	3,691	13,62	2,61	8
8	ASM	1	1	1	1	1	1	1	97,5	96,8	96,3	96,9	0,492	0,24	-1,42	5
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM								
	ESTIMACIÓN DEL EFECTO	-0,60	-0,80	-0,67	0,40	0,37	0,23	0,44			media	97,2				

Tabla 9: Matriz de respuesta para el % de disolución a los 30 minutos y cálculos relacionados

En la última fila de la tabla se especifican los efectos de los factores respecto de la respuesta porcentaje de disolución a los 30 minutos calculados. El mayor efecto lo presenta el factor secado (-0,80), lo cual significaría que el paso de 20 a 40 horas representa una pérdida del porcentaje de principio activo disuelto a los 30 minutos, lo mismo que respecto al factor amasado (-0,60), es decir a mayor tiempo de amasado menor cantidad de principio activo disuelto y lo mismo para el tiempo de mezclado (también a mayor tiempo de mezclado menor porcentaje de disolución). Todas las interacciones presentan efectos

de magnitud absoluta menores que los anteriores, con lo cual parecen a priori no significativos.

Para evaluar la representatividad de los efectos se analiza el diagrama de Pareto que se construye representando los efectos en las ordenadas y en abscisas una barra con el valor absoluto de cada efecto y ordenando los efectos de mayor de menor en cuanto a magnitud (gráfico 20).

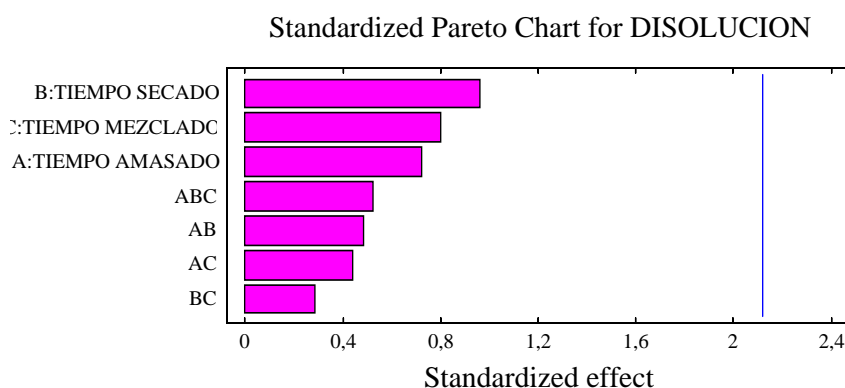


Gráfico 20: Diagrama de Pareto respecto a la disolución (medias)

A priori parece que ninguno de los factores tenga un efecto estadísticamente significativo sobre los resultados de porcentaje de disolución, ya que ninguno supera el límite marcado por la línea vertical (95% de probabilidad). Para asegurar la significación de los efectos se analizan los resultados del análisis de la variancia que proporciona el programa estadístico (tabla 10).

Analysis of Variance for DISOLUCION					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:TIEMPO AMASADO	2,16	1	2,16	0,51	0,4842
B:TIEMPO SECADO	3,84	1	3,84	0,91	0,3538
C:TIEMPO MEZCLADO	2,66667	1	2,66667	0,63	0,4378
AB	0,96	1	0,96	0,23	0,6395
AC	0,806667	1	0,806667	0,19	0,6674
BC	0,326667	1	0,326667	0,08	0,7842
ABC	1,12667	1	1,12667	0,27	0,6120
Pure error	67,3667	16	4,21042		
Total (corr.)	79,2533	23			

R-squared = 14,9983 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 0,0 percent
Standard Error of Est. = 2,05193
Mean absolute error = 1,14444
Durbin-Watson statistic = 2,04265

Tabla 10: ANOVA de los resultados de porcentajes de disolución (medias)

En la tabla se compara la significación estadística de cada efecto comparando el cuadrado medio con la

estimación del error experimental. En este caso ninguno de los efectos tiene un valor de probabilidad menor de 0,05%, lo cual implica que todos ellos son significativamente diferentes de cero con un 95% de probabilidad.

El estadístico R^2 indica que el modelo ajustado explica el 14,99% de la variabilidad de la respuesta % disolución. El estadístico R^2 (ajustado para los grados de libertad de la experiencia), que es más adecuado para comparar modelos con diferentes nº de variables independientes es 0%. El error estándar del ajustado muestra una desviación estándar de los residuales de 2,05. El error absoluto medio de 1,1444 es el valor medio de los residuales. El estadístico de Durbin-Watson (DW) indica si existe correlación significativa basada en el orden en que se dan los datos. Ya que el valor es mayor de 1,4 indica que probablemente no existe ninguna correlación importante entre los residuales. Por otra parte, el programa informático también proporciona la ecuación de regresión ajustada para los datos:

$$\% \text{ DISOLUCIÓN} = 97,18 - 0,30 \times A - 0,40 \times S - 0,33 \times M + 0,20 \times AS + 0,18 \times AM + 0,12 \times SM + 0,22 \times ASM$$

6.5.2.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA MEDIA DEL % DISOLUCIÓN

Los efectos representados sobre papel probabilístico (gráfico 21), muestran cuatro de los siete puntos próximos o sobre la recta, con lo cual puede afirmarse que ninguno de los factores parece afectar al % de disolución disuelto a los 30 minutos, aunque por la parte izquierda quedan tres puntos separados de la recta que no son factores significativos ya que debe observarse que la escala está muy ampliada y por lo tanto la mejor recta es la que se dibuja y que no sería muy diferente en cuanto a sus parámetros de ajuste de otra que pasase por todos los puntos a la vez.

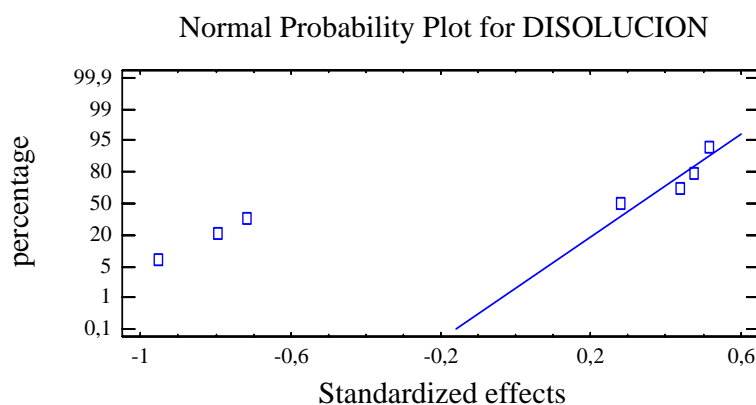


Gráfico 21: Representación de los efectos en papel probabilístico

6.5.2.2.1 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS PRINCIPALES SOBRE LA MEDIA DEL PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN

Según los resultados obtenidos, está claro que el objetivo de maximizar la respuesta % disolución, (según la ecuación calculada el valor óptimo sería 98,5%) se conseguiría con la combinación (-,-,-), es decir tiempo de amasado, 20 minutos; tiempo de secado, 20 horas; tiempo de mezclado, 10 minutos.

Gráficamente se pueden valorar estos efectos, ya que se visualizan más fácilmente. El primer gráfico corresponde al de los efectos principales (gráfico 22) que proporciona Statgraphics Plus 3.0. El eje de abscisas muestra en primer lugar los niveles del factor A (tiempo de amasado). La primera recta dibujada corresponde a como evoluciona la respuesta % disolución cuando el factor estudiado pasa desde un nivel bajo (-1,0) hasta el nivel alto (+1,0). Para los tres factores la pendiente es negativa, es decir la respuesta % disolución es más alta si el factor se mantiene en nivel bajo. Por ejemplo, al presentar pendiente negativa indica que aumentar el tiempo de amasado no favorece a la disolución de los comprimidos, lo cual resulta lógico ya que la bibliografía reseña una dependencia teórica entre tiempo de amasado y porcentaje de disolución (a mayor tiempo de amasado, gránulo más duro y mayor dificultad en liberar el principio activo).

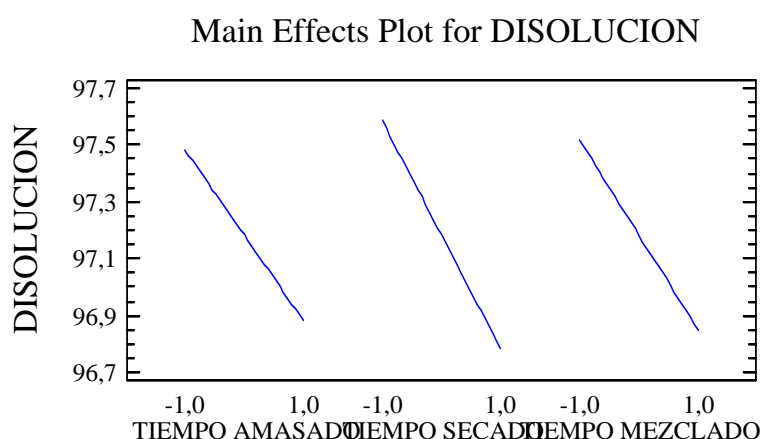


Gráfico 22: Representación gráfica proporcionada por Statgraphics Plus 3.0 de los efectos principales sobre el % disolución

6.5.2.2.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES SOBRE LA MEDIA DEL % DISOLUCIÓN

Para analizar las interacciones, Statgraphics Plus 3.0 dispone de otro gráfico (gráfico 23) en que se

dibujan las líneas correspondientes al valor del % disolución según el nivel en que se encuentren los factores. Por ejemplo, para las dos primeras líneas (parte de las abscisas marcada con AB), la línea superior (marcada con - en sus extremos) corresponde al porcentaje de disolución de los comprimidos cuando se mantiene el nivel del factor B en nivel (-) y el factor A se ha modificado desde de (-1,0) a (+1,0). Si las líneas (-) y (+) no se cruzan entre sí, implica que no existe interacción estadísticamente significativa entre ambos factores, como ocurre en este caso para todas las interacciones.

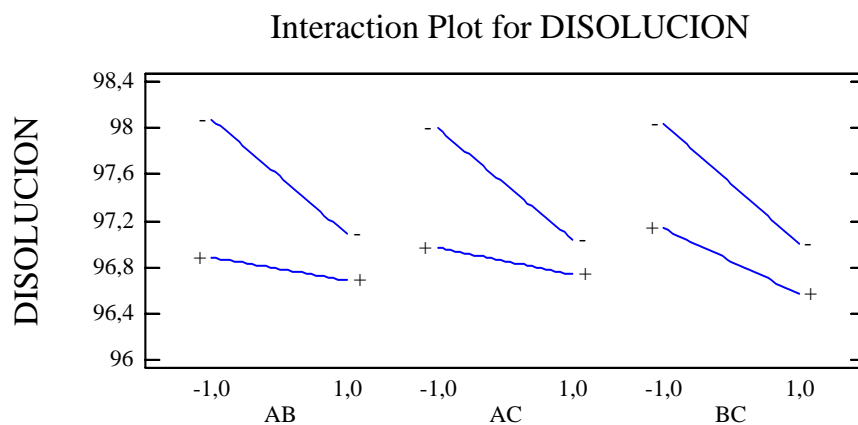


Gráfico 23: Gráfico proporcionado por Statgraphics Plus 3.0 para las interacciones

Otra forma de analizar los datos de las interacciones, es preparar manualmente un gráfico de efectos (por ejemplo para la interacción AB, gráfico 24). En cada eje se pone un factor y sus niveles (- y +) y a continuación se calcula la media del efecto para aquellas condiciones concretas.

Para las tres interacciones está claro que las combinaciones más favorables son las que combinan los factores en nivel (-), en cualquier caso. Este hecho queda patente en el gráfico 24 (para la interacción AB), y también, en el gráfico 25 (interacción AC) y gráfico 26 (interacción BC).

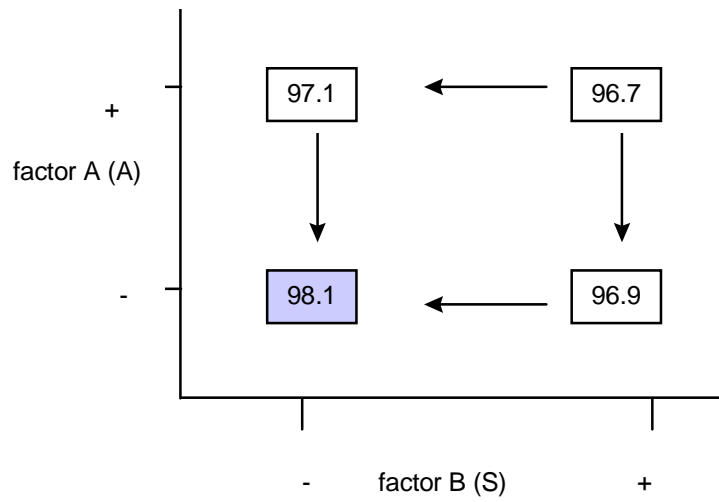


Gráfico 24: Representación gráfica de la interacción AB sobre el % disolución

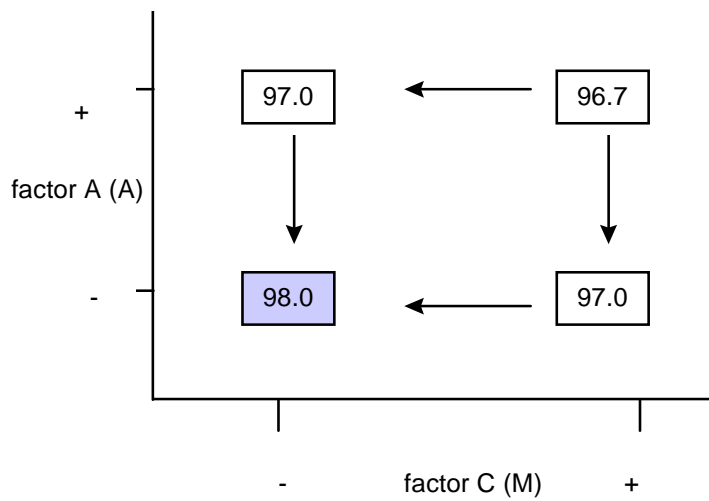


Gráfico 25: Representación gráfica de la interacción AC sobre el % de disolución

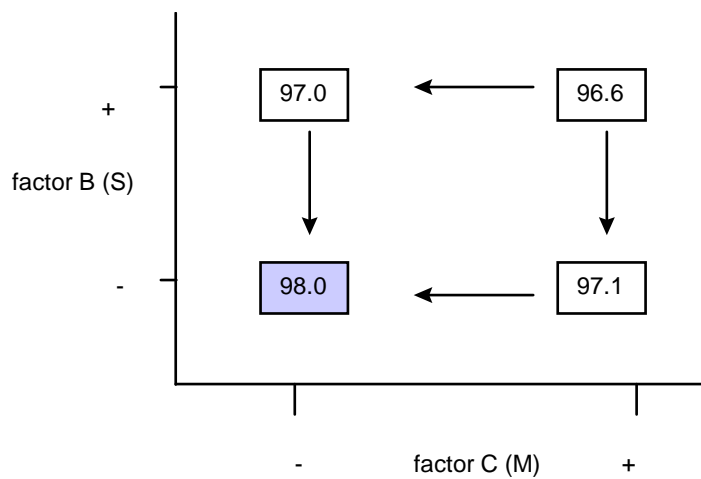


Gráfico 26: Representación de la interacción BC sobre el % disolución

6.5.2.2.3 CONCLUSIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS FACTORES SOBRE LA MEDIA DEL % DISOLUCIÓN

Parece claro, que la combinación que mejor resultado proporciona respecto al porcentaje de disolución es la (-,-,-), aun teniendo en cuenta las interacciones. Esto puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta (gráfico 27), en el que se comprueba que para un tiempo de mezclado dado (el programa toma el valor central de los ensayados), la distribución % disolución disminuye al aumentar el tiempo de amasado y al aumentar el tiempo de secado, aunque puede observarse que la superficie de respuesta presenta una ligera inclinación, lo cual demuestra que ninguno de los factores influye de una manera estadísticamente significativa en la respuesta. Otra representación gráfica en forma de cubo proporciona la relación de los tres factores y su efecto sobre la respuesta % disolución (gráfico 28).

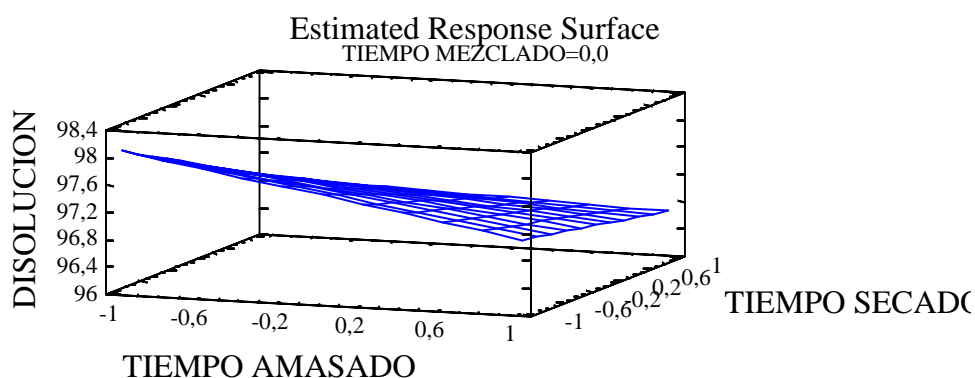


Gráfico 26: Gráfico de superficie de respuesta para el porcentaje de disolución

Desde un punto de vista galénico pudiera ser lógico que una prolongación del tiempo de secado degradase al principio activo y por ello resulte una menor disolución, aunque otra posibilidad sería que al secarse excesivamente el granulado húmedo se produjera migración del principio activo hacia las capas superficiales del granulado y una vez allí al estar más en contacto con la T^a , el principio activo sufra una degradación mayor de la habitual. No obstante, las pruebas previas de cualificación no reflejaron problemas traumáticos para la forma farmacéutica al prolongar el tiempo de secado.

Respecto al tiempo de amasado, pudiera relacionarse el mayor tiempo de malaxado con una menor disolución al estar el principio activo más ligado al granulado, obteniéndose gránulos más duros o por una posible degradación. Respecto al tiempo de mezclado, la incorporación de lubricantes hidrófobos normalmente está relacionado con una menor velocidad de disolución: al aumentar el tiempo de mezclado final, el lubricante forma una película alrededor del granulado que dificulta que éste se moje bien y pueda liberar el principio activo al medio de disolución.

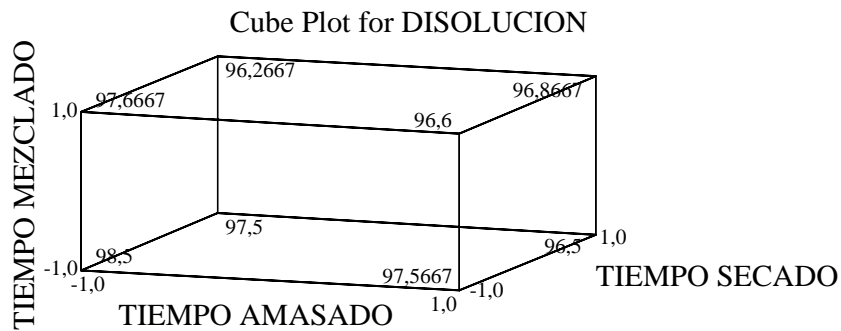


Gráfico 27: Diagrama en cubo para representar los tres factores sobre la respuesta porcentaje de disolución a los 30 minutos

6.5.2.3 MATRIZ DE LA VARIABILIDAD DEL % DISOLUCIÓN

N° EXPERIMENTO	COMBINACIÓN	FACTORES PRINCIPALES			INTERACCIONES				Media	DS	(DS) ²	Ln (DS ²)
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM				
1	media	-1	-1	-1	1	1	1	-1	98,5	0,7	0,6	-0,6
2	A	1	-1	-1	-1	-1	1	1	97,6	0,7	0,5	-0,6
3	S	-1	1	-1	-1	1	-1	1	97,5	1,1	1,2	0,2
4	AS	1	1	-1	1	-1	-1	-1	96,5	2,3	5,2	1,6
5	M	-1	-1	1	1	-1	-1	1	97,7	0,3	0,1	-2,3
6	AM	1	-1	1	-1	1	-1	-1	96,6	1,1	1,1	0,1
7	SM	-1	1	1	-1	-1	1	-1	96,3	3,7	13,6	2,6
8	ASM	1	1	1	1	1	1	1	96,9	0,5	0,2	-1,4
ESTIMACIÓN DEL EFECTO DEL FACTOR		A	S	M	AS	AM	SM	ASM				
		-0,05	1,59	-0,41	-1,25	-0,75	0,10	-2,00				Media

Tabla 11: Matriz de respuesta para la variabilidad de la respuesta % disolución y cálculos relacionados

En la última fila de la tabla 11 se especifican los efectos calculados de los factores respecto de la variabilidad de la respuesta % disolución. El mayor efecto lo presenta el factor S (tiempo de secado) con 1,59, la interacción AS amasado - secado (-1,25) y la interacción triple ASM, con -2,00.

Para evaluar la representatividad del efecto se analiza el diagrama de Pareto correspondiente (gráfico 29). Del gráfico de Pareto se ha excluido ex profeso el factor de interacción de menor efecto (BC) a fin de disponer de los grados de libertad necesarios para calcular los efectos estandarizados y el análisis de la variancia de los resultados.

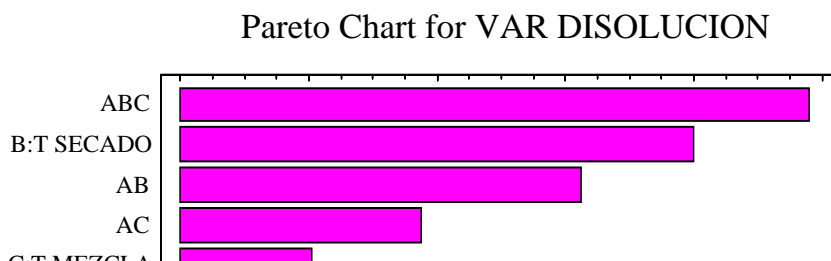


Gráfico 28: Diagrama de Pareto respecto al porcentaje de disolución (variabilidad)

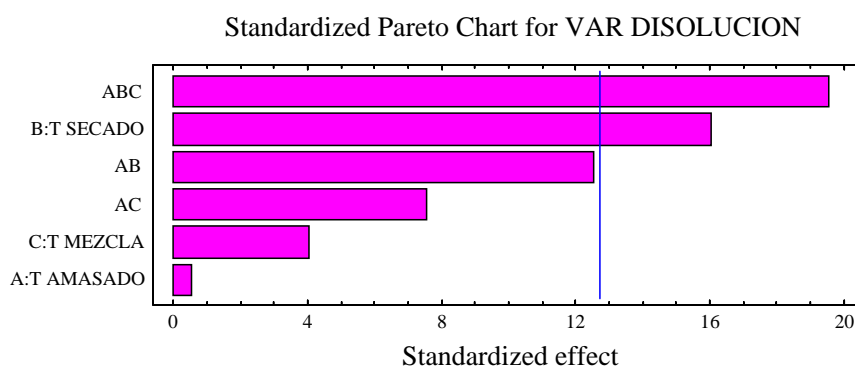


Gráfico 29: Diagrama de Pareto respecto a la variabilidad del porcentaje de disolución (efectos estandarizados)

Del gráfico de Pareto (gráfico 30) es deducible que dos factores son estadísticamente significativos sobre la variabilidad en la disolución, a saber, la interacción a tres (ABC) y el factor principal B (temperatura de secado). Por otra parte, la interacción AB está cercana al límite de la probabilidad del 95%.

Respecto al análisis de la variancia (tabla 12) dos factores se demuestran como estadísticamente significativos sobre la variabilidad de la disolución con un 95% de probabilidad, el tiempo de secado (B) y la interacción (ABC).

La R^2 del ajustado es 99,87, mientras la R^2 más adecuada para comparar modelos con diferente número de variables independientes es 99,11%. El error estándar de los valores estimados da una desviación estándar de 0,1485. El error absoluto medio de 0,0525 es la media de los residuales y el valor del coeficiente estadístico de Durbin-Watson es mayor de 1,4, con lo cual no existe correlación entre los

residuales.

Analysis of Variance for VAR DISOLUCION - ESTUDIO VARIABILIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:T AMASADO	0,00605	1	0,00605	0,27	0,6928
B:T SECADO	5,08805	1	5,08805	230,75	0,0418
C:T MEZCLA	0,32805	1	0,32805	14,88	0,1615
AB	3,10005	1	3,10005	140,59	0,0536
AC	1,11005	1	1,11005	50,34	0,0891
ABC	7,64405	1	7,64405	346,67	0,0342
Total error	0,02205	1	0,02205		
Total (corr.)	17,2984	7			

R-squared = 99,8725 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 99,1077 percent

Tabla 12: Análisis de la variancia para la variabilidad de la disolución (excluido el factor BC)

Por otra parte el programa también proporciona la ecuación del modelo ajustado que correspondería a:

$$\text{VARIAB DÓN} = -0,0475 - 0,0275 \times A + 0,7975 \times S - 0,2025 \times M - 0,6225 \times AS - 0,3725 \times AM - 0,05 \times SM - 0,9775 \times ASM$$

6.5.2.4 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA VARIABILIDAD DEL % DISOLUCIÓN

Puede comprobarse en la representación de los efectos en papel probabilístico (gráfico 31), que los efectos aparecen distribuidos sobre la línea de ajustado y tan sólo en los extremos aparecen dos puntos desplazados: los correspondientes al tiempo de secado (en la parte derecha) y a la interacción ABC (en la parte izquierda).

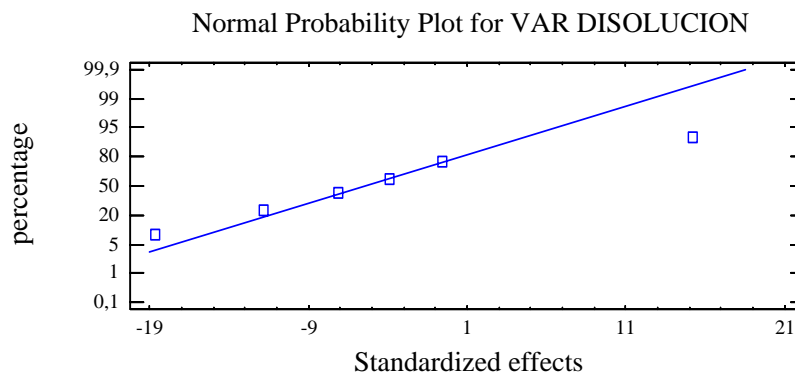


Gráfico 30: Representación de los efectos en papel probabilístico

6.5.2.4.1 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS PRINCIPALES SOBRE LA VARIABILIDAD DEL % DISOLUCIÓN

Gráficamente se pueden valorar los efectos más fácilmente. El primer gráfico corresponde al de los efectos principales (gráfico 32) que muestra la variable estimada como una función de cada factor experimental. En cada gráfico el factor pasaría del nivel bajo (-1,0) a nivel alto (+1,0), mientras que el resto de factores se mantienen constantes.

El factor A, presenta una recta paralela al eje de abscisas lo cual significa que no tiene efecto sobre la variabilidad, al igual que el factor C (tiempo de mezclado) ya que su efecto no es muy pronunciado, mientras que el factor B (tiempo de secado) influye de manera importante, viéndose favorecida la variabilidad con el aumento del tiempo, con lo cual interesará mantenerlo en el nivel bajo (-1,0) del mismo para obtener poca variabilidad en la respuesta.

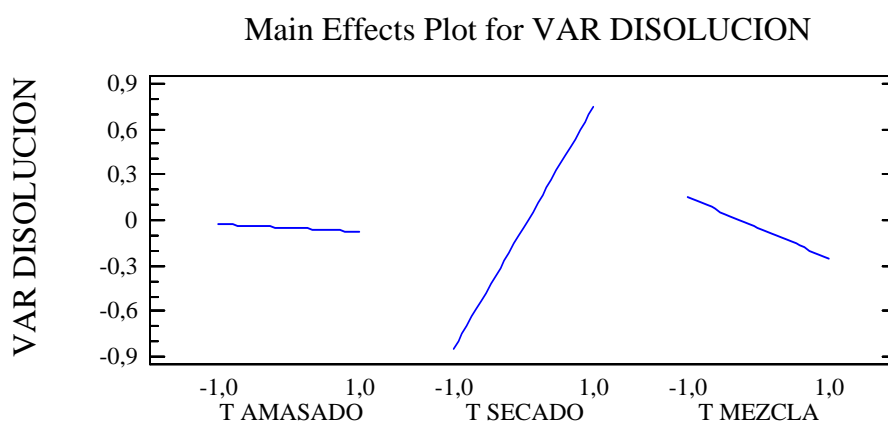


Gráfico 31: Representación gráfica proporcionada por Statgraphics Plus 3.0 de los efectos principales para la variabilidad de la respuesta % disolución

6.5.2.4.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES SOBRE LA VARIABILIDAD DEL % DISOLUCIÓN

Para analizar las interacciones, también se dispone de otro gráfico (gráfico 33) en que se dibujan las líneas correspondientes al valor de la variabilidad de la disolución según el nivel en que se encuentren los factores. Por ejemplo, para las dos primeras líneas (parte de las abscisas marcada con AB), la línea superior (marcada con -) corresponde a la respuesta variabilidad del % de disolución de los comprimidos cuando se mantiene el nivel del factor B en nivel (-) y el factor A se ha modificado desde (-1) a (+1). Si las líneas (-) y (+) no se cruzan entre sí, implica que no existe interacción estadísticamente

significativa entre ambos factores; en este caso sí aparece interacción entre los factores AC.

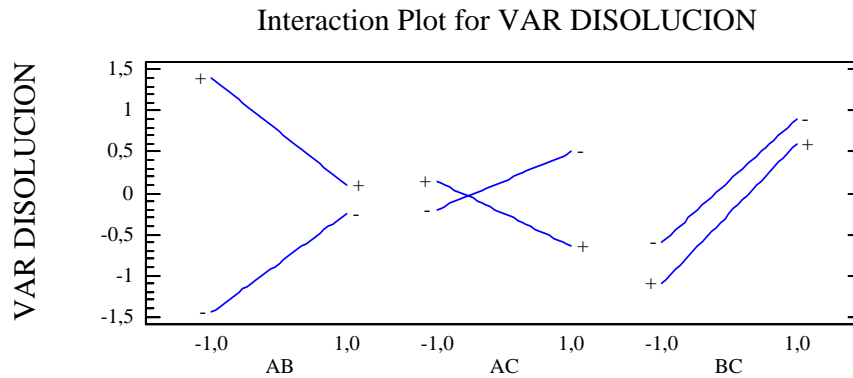


Gráfico 32: Gráfico proporcionado por Statgraphics Plus 3.0 para los efectos de las interacciones en la respuesta variabilidad de la riqueza

Otra forma de analizar los datos de las interacciones es preparar manualmente un gráfico de efectos para cada interacción (gráficos 34-36), en cada eje se pone un factor y sus niveles (- y +), a continuación se calcula la media del efecto¹¹ para aquellas condiciones concretas.

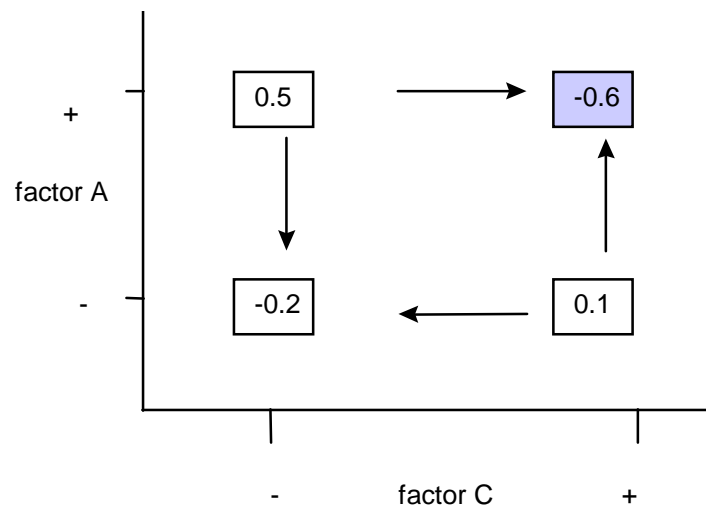


Gráfico 33: Representación gráfica de la interacción AC

De la misma manera se calculan el resto de combinaciones y se representan en los dos ejes. Gráficamente puede observarse cuales son las condiciones que dirigen hacia una menor variabilidad de la respuesta porcentaje de disolución; en este caso son siempre ir hacia el nivel (-) de cualquiera de los factores, representado por el sentido de las flechas.

¹¹ Método de cálculo especificado en el apartado 6.5.1.2.2.

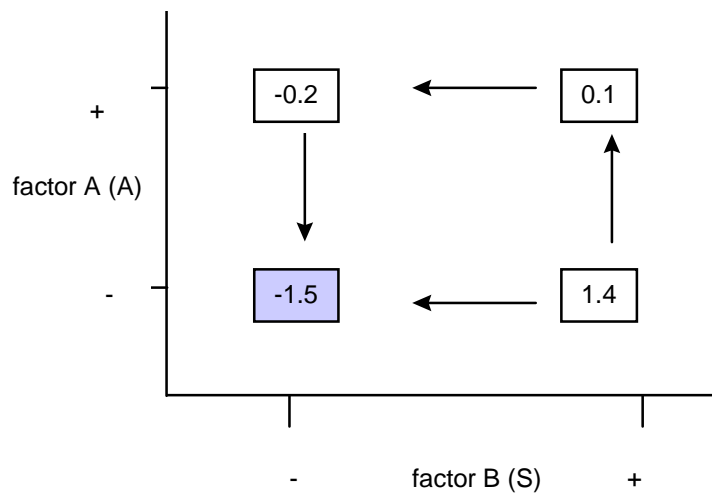


Gráfico 34: Representación gráfica de los efectos calculados para variabilidad de la disolución

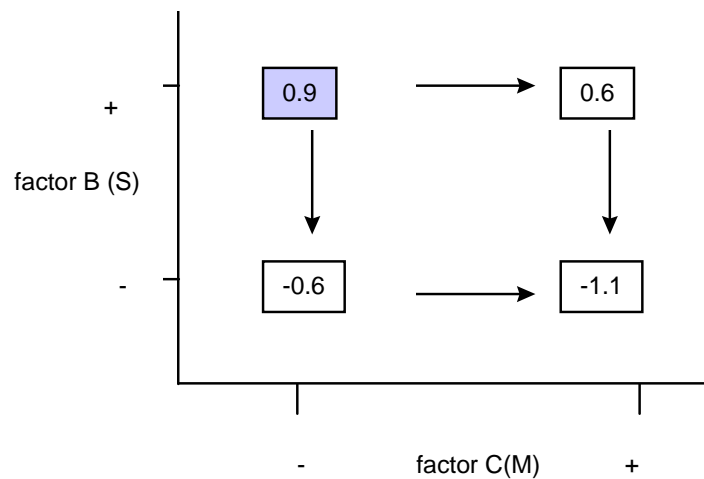


Gráfico 35: Representación de las interacciones BC

6.5.2.4.3 CONCLUSIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS FACTORES SOBRE LA VARIABILIDAD DEL % DISOLUCIÓN

Parece claro, que la combinación que mejor resultado proporciona respecto a arrojar menor variabilidad de % disolución es la (-,-,-), con un valor de variabilidad de -1.575 , aún teniendo en cuenta las interacciones. Esto puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta (gráfico 37), en el que se observa que para un tiempo de mezclado dado (el programa escoge el valor central de los estudiados), la distribución variabilidad de % disolución disminuye al disminuir a la vez el tiempo de amasado y el tiempo de secado.

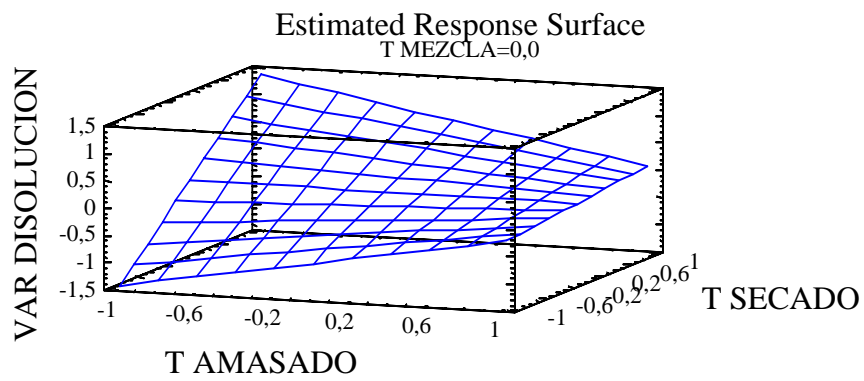


Gráfico 36: Gráfico de superficie de respuesta

Por otra parte se adjunta la distribución en cubo (gráfico 38) que relaciona los tres factores y la variabilidad de respuesta en aquellas condiciones. Localizándose la situación de menor variabilidad en el vértice (-,-,-).

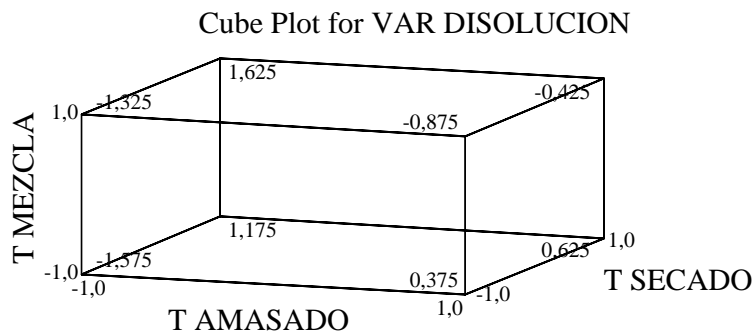


Gráfico 37: Gráfico de cubo con los tres factores y la variabilidad de la respuesta.

6.5.3 MATRICES RESPECTO A LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS

6.5.3.1 MATRIZ DE LA MEDIA DE LA DUREZA

N° EXP	COMBINACIÓN N	FACTORES PRINCIPALES			INTERACCIONES				DUREZA (LOTE 1)	DUREZA (LOTE 2)	DUREZA (LOTE 3)	media	DS	(DS)²	Ln (DS²)	ORDEN
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM								
1	media	-1	-1	-1	1	1	1	-1	62,5	65,0	68,0	65,2	2,248	5,06	1,62	4
2	A	1	-1	-1	-1	-1	1	1	68,8	64,5	68,2	67,2	1,901	3,62	1,29	2
3	S	-1	1	-1	-1	1	-1	1	60,0	69,0	65,0	64,7	3,682	13,56	2,61	5
4	AS	1	1	-1	1	-1	-1	-1	66,0	65,0	69,0	66,7	1,700	2,89	1,06	3
5	M	-1	-1	1	1	-1	-1	1	55,0	71,2	60,0	62,1	6,773	45,88	3,83	7
6	AM	1	-1	1	-1	1	-1	-1	67,3	58,6	60,6	62,2	3,721	13,84	2,63	6
7	SM	-1	1	1	-1	-1	1	-1	61,0	63,2	59,8	61,3	1,408	1,98	0,68	8
8	ASM	1	1	1	1	1	1	1	75,5	65,7	70,0	70,4	4,011	16,09	2,78	1
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM								
	ESTIMACIÓN DEL EFECTO DEL FACTOR	3,29	1,63	-1,93	2,24	1,29	2,13	2,24			media	65,0				

Tabla 13: Matriz de respuesta para la dureza y cálculos relacionados

En la última fila de la tabla 13 se especifican los efectos de los factores calculados respecto de la respuesta dureza. El mayor efecto corresponde al amasado (3,29), lo cual significaría que el paso de 20 a 30 minutos representa un aumento de dureza, al igual que la interacción amasado - secado, lo mismo que la interacción secado - mezcla. El único factor con signo negativo es el tiempo de mezclado (M). Todo ello es lógico, ya que un incremento del tiempo de amasado da lugar a un granulado más duro y, en consecuencia, mayor dureza final del comprimido. Por el contrario, cuanto mayor tiempo de mezclado final, mayor producción de finos (por erosión) y mayor cobertura de gránulos y partículas por parte del lubricante, lo que implica la consecución de menores durezas en el comprimido.

Para evaluar la representatividad de los efectos se analiza el diagrama de Pareto que se construye representando los efectos en las ordenadas y en abscisas el valor absoluto de cada efecto (representado por una barra) y ordenando los efectos de mayor de menor (gráfico 39).

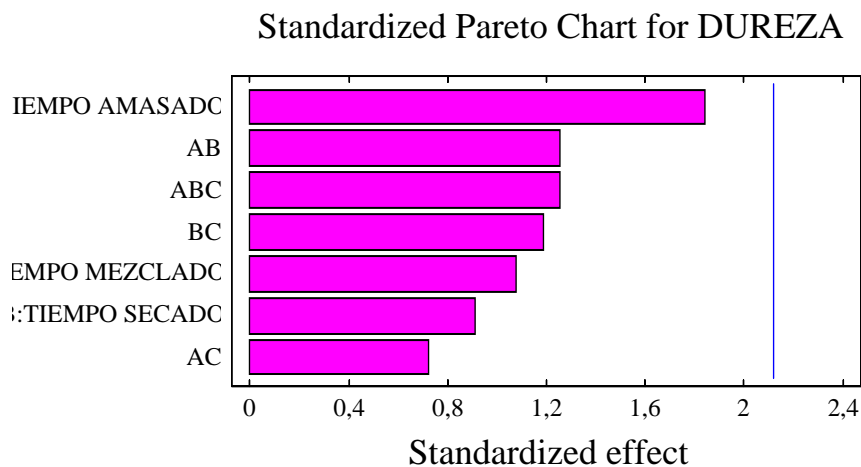


Gráfico 38: Diagrama de Pareto respecto a la dureza (medias)

A priori ninguno de los factores estudiados parece que afecten de una forma estadísticamente significativa a la dureza de los comprimidos. Para asegurar la significación de los efectos se analizan los resultados del análisis de la variancia que proporciona el programa informático (ver tabla 14).

Analysis of Variance for DUREZA

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:TIEMPO AMASADO	65,0104	1	65,0104	3,37	0,0851
B:TIEMPO SECADO	15,8438	1	15,8438	0,82	0,3783
C:TIEMPO MEZCLADO	22,2337	1	22,2337	1,15	0,2990
AB	30,1504	1	30,1504	1,56	0,2293
AC	10,0104	1	10,0104	0,52	0,4817
BC	27,0938	1	27,0938	1,40	0,2533
ABC	30,1504	1	30,1504	1,56	0,2293
Pure error	308,707	16	19,2942		
Total (corr.)	509,2	23			

R-squared = 39,3741 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 12,8503 percent

Standard Error of Est. = 4,39251

Mean absolute error = 2,81111

Durbin-Watson statistic = 1,41853

Tabla 14: ANOVA de los resultados de dureza (medias)

En la tabla de ANOVA se asigna la significación estadística de cada efecto comparando el cuadrado medio con una estimación del error experimental. En este caso ninguno de los efectos tiene un valor de probabilidad menor de 0,05%, lo cual implica que todos son significativamente diferentes de cero con un 95% de probabilidad.

El estadístico R^2 indica que el modelo ajustado explica el 39,37% de la variabilidad de la respuesta

dureza. El estadístico R^2 (ajustado para los grados de libertad de la experiencia), indica que el más adecuado para comparar modelos con diferentes n^o de variables independientes es 12,85%. El error estándar del ajustado muestra una desviación estándar de los residuales de 4,39. El error absoluto medio de 2,8111 es el valor medio de los residuales. El estadístico de Durbin-Watson (DW) indica si existe correlación significativa basada en el orden en que se dan los datos. Ya que el valor es mayor de 1,4 indica que probablemente no existe ninguna correlación importante entre los residuales.

Por otra parte, el programa informático también proporciona la ecuación de regresión ajustada para los datos:

$$\text{DUREZA} = 64,9542 + 1,646 \times A + 0,8125 \times S - 0,9625 \times M + 1,121 \times AS + 0,646 \times AM + 1,063 \times SM + 1,12 \times ASM$$

6.5.3.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA MEDIA DE LA DUREZA

Los efectos representados sobre papel probabilístico (gráfico 40), muestran todos los puntos sobre la recta. Sin embargo, el primer punto por la derecha (1,646) que correspondería al factor A (tiempo de amasado) aparece desplazado de la recta, y pudiera ser significativo, aunque debe observarse que la escala está muy ampliada con lo cual el desplazamiento de los puntos parece más importante de lo que es realmente.

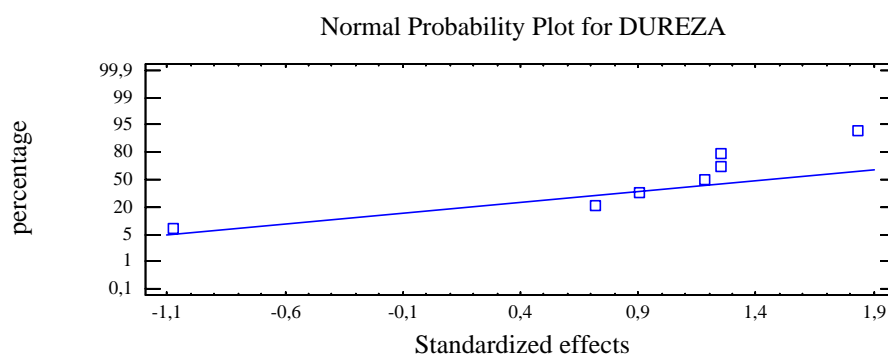


Gráfico 39: Representación de los efectos en papel probabilístico.

6.5.3.2.1 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS PRINCIPALES SOBRE LA MEDIA DE LA DUREZA

Según los resultados obtenidos, está claro el objetivo que maximiza la respuesta dureza: según la ecuación calculada el valor óptimo (para aumentar la dureza del comprimido) sería 70,4 N que se

conseguiría con la combinación (+,+,+), es decir tiempo de amasado, 30 minutos; tiempo de secado, 40 horas y tiempo de mezclado, 15 minutos.

Gráficamente se pueden valorar estos efectos, ya que se visualizan más fácilmente. El primer gráfico corresponde al de los efectos principales (gráfico 41) que proporciona Statgraphics Plus 3.0. El eje de abscisas muestra los niveles del factor A (tiempo de amasado); las rectas dibujadas corresponden a como evoluciona la respuesta riqueza cuando el factor estudiado pasa desde un nivel bajo (-1.0) hasta el nivel alto (+1.0). Para los dos primeros factores la pendiente es positiva, es decir, se mejora la respuesta dureza si el factor pasa a su nivel alto. Al presentar pendiente positiva indican que aumentar el tiempo de amasado y el tiempo de secado favorece una mayor dureza de los comprimidos. Para el tercer factor (M; tiempo de mezclado) la recta es presenta pendiente negativa, lo cual indica que es un factor que influye en la respuesta en sentido contrario es decir, a mayor tiempo de mezclado menor dureza, aunque hay que tener en cuenta que la interacciones donde participa el tiempo de mezclado presentan un efecto importante, con lo que tendrá que estudiarse la relación. Todo ello concuerda con la lógica de la práctica galénica.

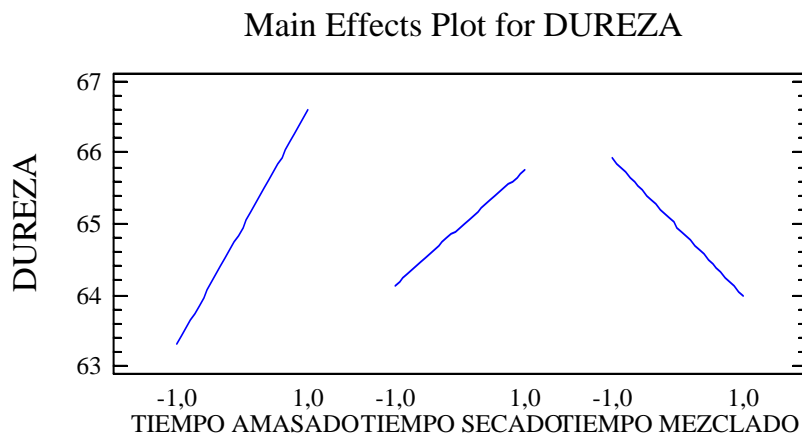


Gráfico 40: Representación gráfica proporcionada por Statgraphics Plus 3.0 de los efectos principales

6.5.3.2.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES SOBRE LA MEDIA DE LA DUREZA

Para analizar las interacciones, Statgraphics Plus 3.0 proporciona otro gráfico (gráfico 42) en que se dibujan las líneas correspondientes al valor de la dureza según el nivel en que se encuentren los factores. Por ejemplo, para las dos primeras líneas (parte de las abscisas marcada con AB), la línea superior

(marcada con - en sus extremos) corresponde a la dureza de los comprimidos cuando se mantiene el nivel del factor B en nivel (-) y el factor A se ha modificado desde de (-1,0) a (+1,0). Si las líneas (-) y (+) no se cruzan entre sí, implica que no existe interacción estadísticamente significativa entre ambos factores, como es en el caso de la interacción AC. En este caso las combinaciones de los factores en nivel (+) favorecen una mayor dureza de los comprimidos (excepto en el caso de la combinación AC en que +- y ++ presentan diferencias muy pequeñas entre sí).

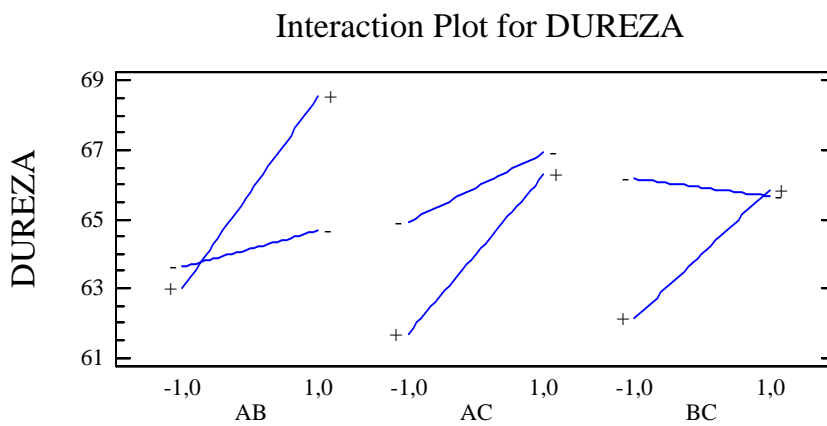


Gráfico 41: Gráfico proporcionado por Statgraphics Plus 3.0 para las interacciones

Otra forma de analizar los datos de las interacciones, es preparar manualmente un gráfico de efectos. En cada eje se pone un factor y sus niveles (- y +) y a continuación se calcula la media del efecto para aquellas condiciones concretas.

Por ejemplo para calcular los efectos de la interacción AB, se ha preparado el gráfico 43, para la interacción AC el gráfico 44, y para la interacción BC el gráfico 45.

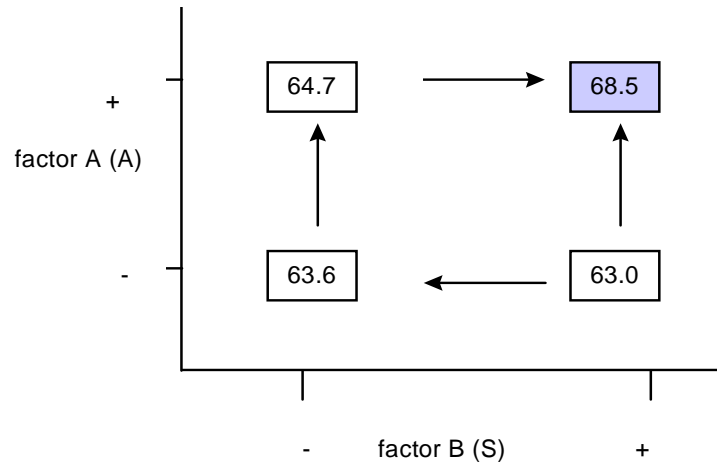


Gráfico 42: Representación gráfica de la interacción AB sobre la dureza

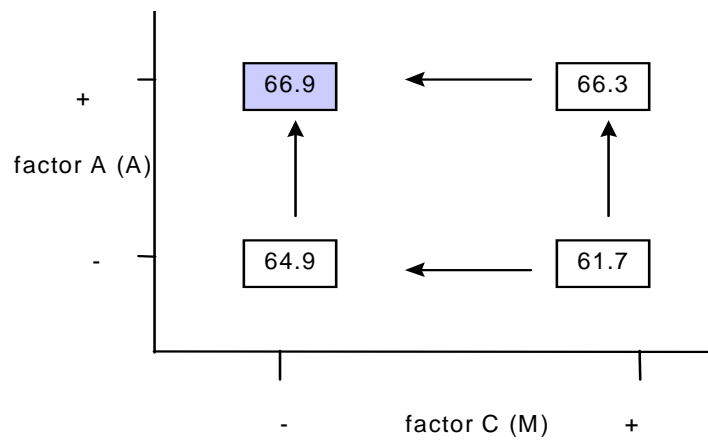


Gráfico 43: Representación gráfica del efecto de la interacción AC sobre la dureza

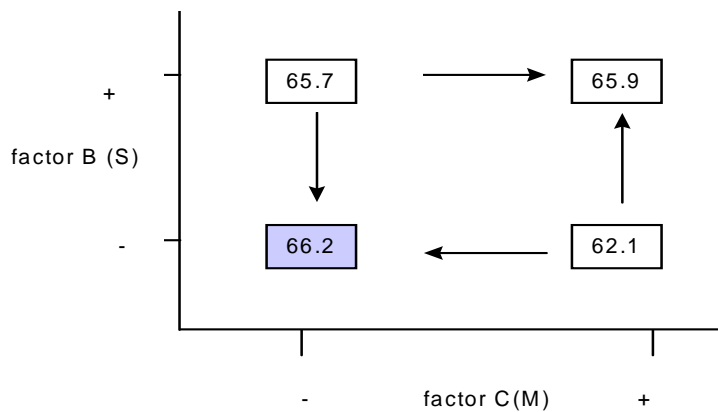


Gráfico 44: Representación del efecto de la interacción BC sobre la dureza

6.5.3.2.3 CONCLUSIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS FACTORES SOBRE LA MEDIA DE LA DUREZA

Parece claro, que la combinación que mejor resultado proporcionan respecto a la dureza es la (+,+,+), aún teniendo en cuenta las interacciones. Esto puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta (gráfico 46), en el que se observa que para un tiempo de mezclado dado (desde un punto de vista de productividad interesaría el tiempo mínimo 10 minutos), la distribución de la respuesta dureza toma un valor máximo al aumentar conjuntamente el tiempo de amasado y al aumentar el tiempo de secado.

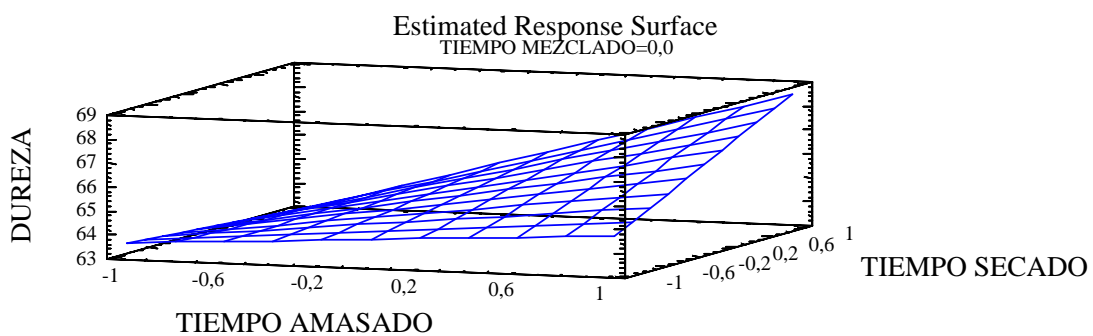


Gráfico 45: Gráfico de superficie de respuesta para la dureza

El gráfico 47 combina los tres factores y el valor de la respuesta en las combinaciones de los mismos, el vértice del cubo con respuesta máxima corresponde a la combinación (+,+,+) con 70,4 N.

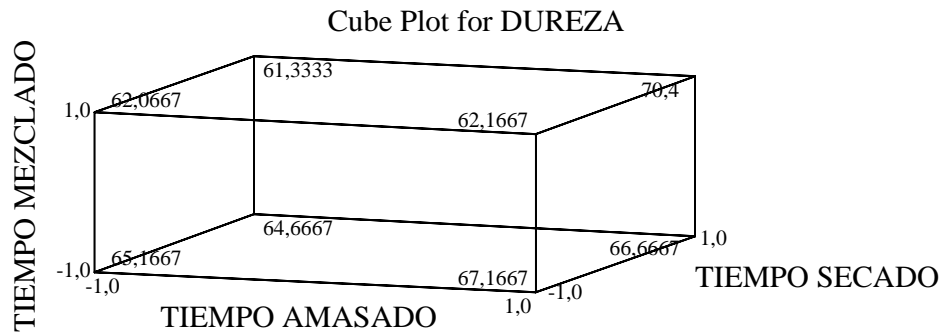


Gráfico 46: Gráfico en cubo para los tres factores sobre la respuesta dureza

Desde un punto de vista galénico, tal y como ya se ha indicado, es lógico que una prolongación del tiempo de amasado y del tiempo de secado provoquen una mayor dureza, aunque las diferencias entre las durezas con todos los factores en nivel alto y todos los factores en nivel bajo, tan sólo es de 5,2 N, lo cual no es una diferencia importante y todos los lotes fabricados cumplen las especificaciones.

6.5.3.3 MATRIZ DE LA VARIABILIDAD DE LA DUREZA

Al igual que en los casos anteriores se prepara la matriz de experimentación y se calculan los efectos. En la última fila de la tabla 15 se especifican los efectos calculados de los factores respecto de la variabilidad de la respuesta riqueza. El mayor efecto lo presenta la interacción triple ASM amasado - secado (1.13), pareciendo, a priori, el resto insignificantes.

Nº EXPERIMENTO	COMBINACIÓN N	FACTORES PRINCIPALES			INTERACCIONES				media	DS	(DS)²	Ln (DS²)	ORDEN
		A	S	M	AS	AM	SM	ASM					
1	media	-1	-1	-1	1	1	1	-1	65,2	2,2	5,1	1,6	4
2	A	1	-1	-1	-1	-1	1	1	67,2	1,9	3,6	1,3	5
3	S	-1	1	-1	-1	1	-1	1	64,7	3,7	13,6	2,6	3
4	AS	1	1	-1	1	-1	-1	-1	66,7	1,7	2,9	1,1	6
5	M	-1	-1	1	1	-1	-1	1	62,1	6,8	45,9	3,8	1
6	AM	1	-1	1	-1	1	-1	-1	62,2	3,7	13,8	2,6	3
7	SM	-1	1	1	-1	-1	1	-1	61,3	1,4	2,0	0,7	7
8	ASM	1	1	1	1	1	1	1	70,4	4,0	16,1	2,8	2
ESTIMACIÓN DEL EFECTO DEL FACTOR		A	S	M	AS	AM	SM	ASM					
		-0,25	-0,56	0,84	0,52	0,69	-0,94	1,13			media	2,065	

Tabla 15: Matriz de respuesta para la dureza y cálculos relacionados

Para evaluar la representatividad del efecto se analiza el diagrama de Pareto correspondiente (gráfico 48). Aunque en este caso para calcular los efectos estandarizados es necesario excluir uno de los factores. Ahora bien, aunque el factor de amasado presenta el efecto menor, no se excluye éste al ser un

factor principal. Se prefiere excluir la interacción AB y se confecciona el segundo histograma de Pareto con los efectos estandarizados (gráfico 49). Ninguno de los factores ni sus interacciones presentan un efecto estadísticamente significativo sobre la variabilidad de los resultados de dureza. Gracias a la exclusión se dispone de un grado de libertad que se utiliza para calcular el análisis de la variancia (tabla 16)

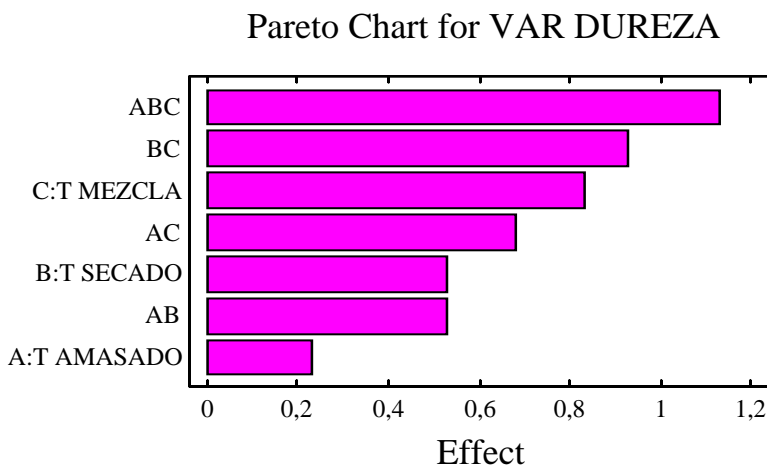


Gráfico 47: Diagrama de Pareto respecto a la riqueza (variabilidad)

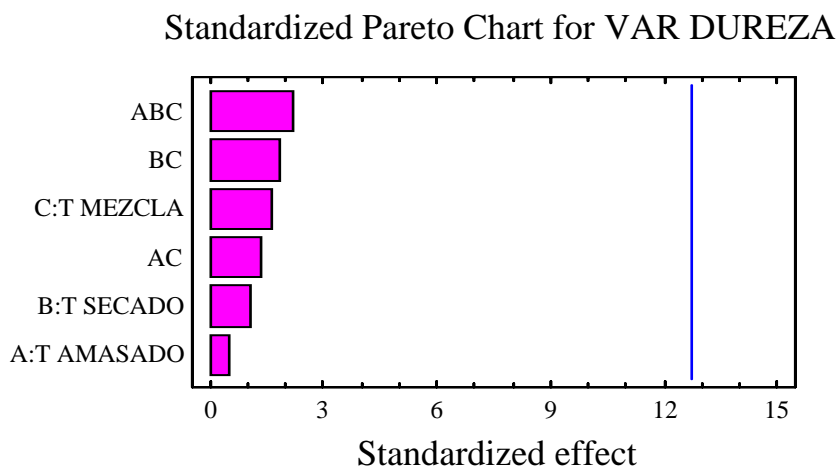


Gráfico 48: Histograma de Pareto con los efectos estandarizados.

Analysis of Variance for VAR DUREZA - ESTUDIO VARIABILIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:T AMASADO	0,10125	1	0,10125	0,18	0,7422
B:T SECADO	0,55125	1	0,55125	1,00	0,5000
C:T MEZCLA	1,36125	1	1,36125	2,47	0,3608
AC	0,91125	1	0,91125	1,65	0,4208
BC	1,71125	1	1,71125	3,10	0,3286
ABC	2,53125	1	2,53125	4,59	0,2780
Total error	0,55125	1	0,55125		
Total (corr.)	7,71875	7			

R-squared = 92,8583 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 50,0081 percent

Tabla 16: ANOVA para la variancia de la dureza.

El programa proporciona la ecuación del modelo ajustado, que en este caso se corresponde con:

$$\text{VARIAB DUREZA} = 2,065 - 0,11 \times A - 0,26 \times S + 0,41 \times M + 0,26 \times AS + 0,34 \times AM - 0,46 \times SM - 0,563 \text{ ASM}$$

6.5.3.4 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA DUREZA

Puede comprobarse en la representación de los efectos en papel probabilístico (gráfico 50), que el único factor que se separa de la línea de ajustado es el primer punto por la derecha, correspondiente al efecto M (tiempo de mezcla), aunque ya se ha visto que no tiene significación estadística y el desplazamiento es debido a la escala del gráfico.

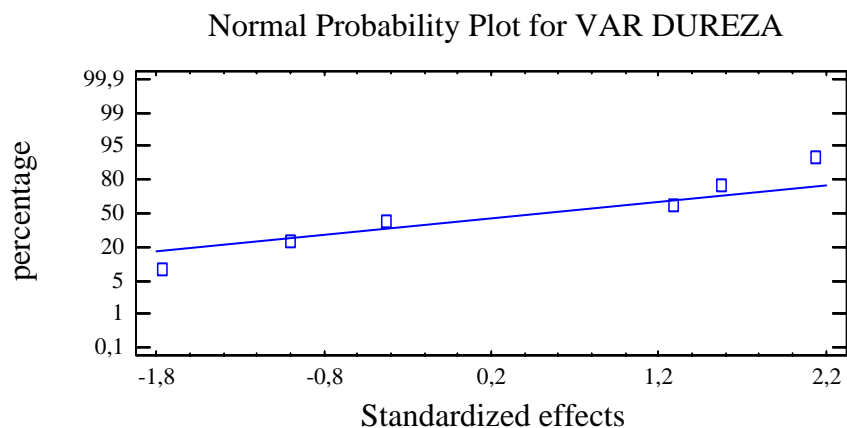


Gráfico 49: Representación de los efectos en papel probabilístico

6.5.3.4.1 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS PRINCIPALES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA DUREZA

Gráficamente se pueden valorar los efectos, ya que se visualizan más fácilmente. El primer gráfico corresponde al de los efectos principales (gráfico 51) que proporciona Statgraphics Plus 3.0, en donde el eje de abscisas muestra los niveles del factor A (tiempo de amasado); las rectas dibujadas corresponden a como evoluciona la variabilidad de la respuesta dureza cuando el factor estudiado pasa desde un nivel bajo (-1,0) hasta el nivel alto (+1,0). Para el primer factor la línea está ligeramente inclinada o casi paralela al eje de abscisas, con lo cual representa un efecto que previsiblemente no es estadísticamente significativo sobre la variabilidad de la dureza. El segundo factor S (la temperatura de secado) presenta una pendiente negativa muy marcada con lo cual a priori parece que sea estadísticamente significativo su efecto sobre la variabilidad de la respuesta dureza. El tercer factor M (tiempo de mezcla) presenta pendiente positiva. La pendiente positiva indica que el aumentar el factor (tiempo de mezclado) aumenta la variabilidad de la respuesta, lo que no interesa desde un punto de vista productivo.

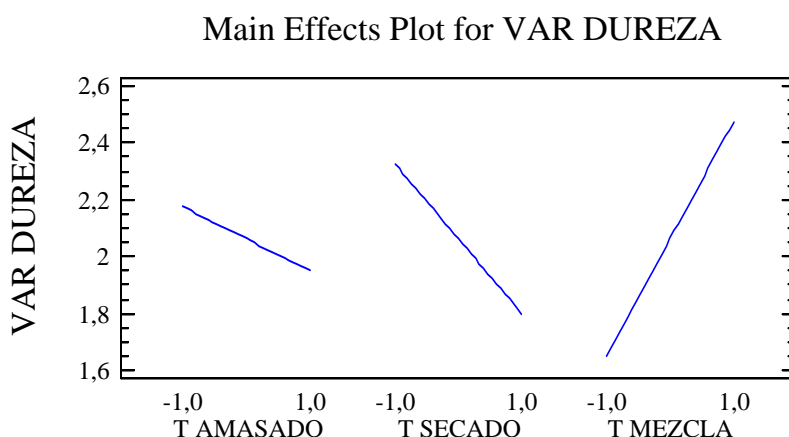


Gráfico 50: Representación gráfica proporcionada por Statgraphics Plus 3.0 de los efectos principales para la variabilidad de la respuesta riqueza.

6.5.3.4.2 INTERPRETACIÓN DE LOS EFECTOS DE LAS INTERACCIONES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA DUREZA

Para analizar las interacciones, también se dispone de otro gráfico (gráfico 52) en que se dibujan las líneas correspondientes al valor de la riqueza según el nivel en que se encuentren los factores. Por ejemplo, para las dos primeras líneas (parte de las abscisas marcada con AB), la línea superior (marcada

con -) corresponde a la respuesta variabilidad de la dureza de los comprimidos cuando se mantiene el nivel del factor B en nivel (-) y el factor A se ha modificado desde de (-1,0) a (+1,0). Si las líneas (-) y (+) se cruzan entre sí, implica que existe interacción entre ambos factores, situación que aparece en este caso. En concreto la menor variabilidad de la respuesta se consigue con el factor B en nivel (+) y el factor A en nivel (-1.0).

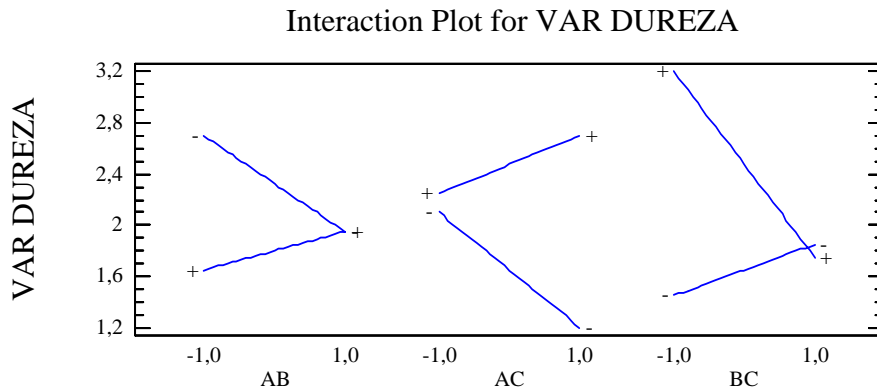


Gráfico 51: Gráfico proporcionado por Statgraphics Plus 3.0 para los efectos de las interacciones en la respuesta variabilidad de la dureza

Los gráficos 53-55 muestran la representación de las interacciones en diagramas de dos dimensiones que destacan la combinación más favorable de los factores.

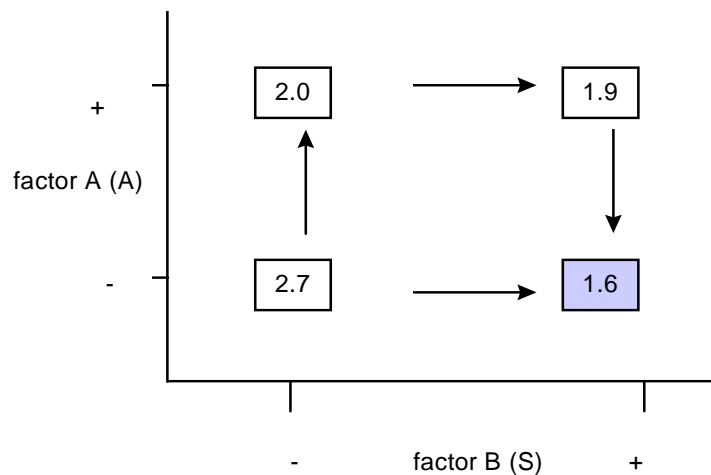


Gráfico 52: Representación gráfica de los efectos calculados para variabilidad de la dureza.

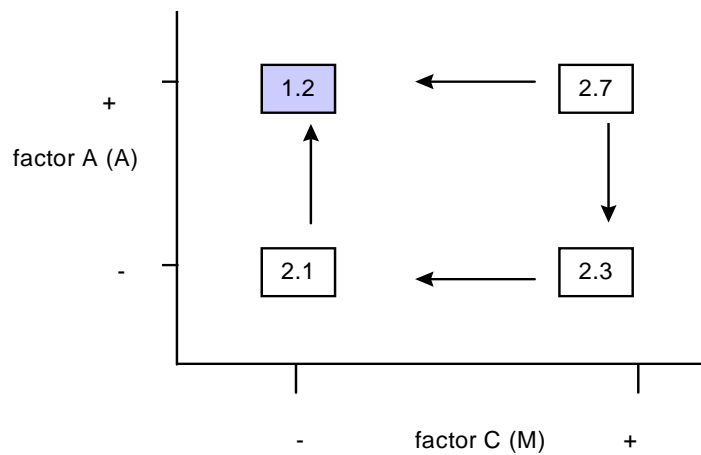


Gráfico 53: Representación gráfica de la interacción AC sobre la variabilidad de la dureza

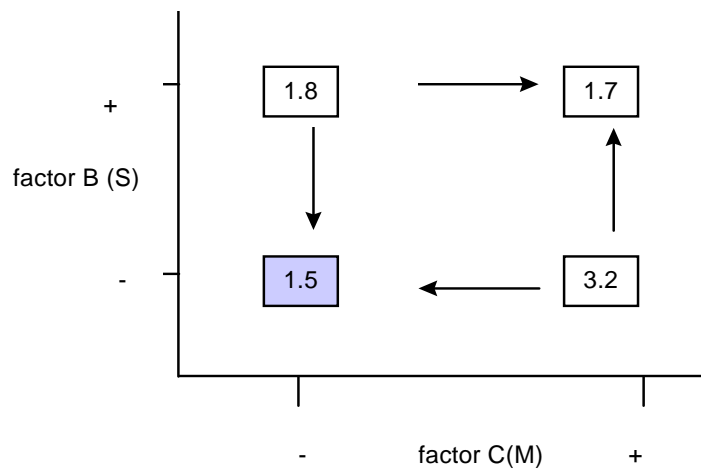


Gráfico 54: Representación de las interacciones BC sobre la variabilidad de la dureza

6.5.3.4.3 CONCLUSIÓN DE LOS EFECTOS DE LOS FACTORES SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA DUREZA

Parece claro que la combinación que mejor resultado proporcionan respecto a la menor variabilidad de dureza es la (+,-,-), con 0,7375, aún teniendo en cuenta las interacciones. Esto puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta (gráfico 56) o en el gráfico en cubo (gráfico 57).

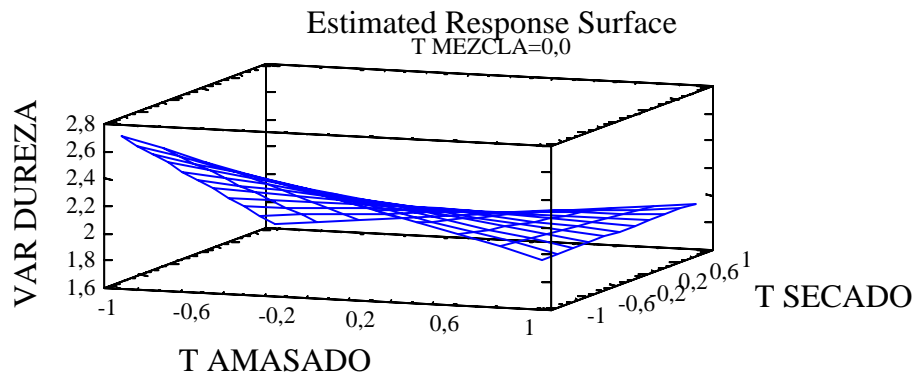


Gráfico 55: Gráfico de superficie de respuesta

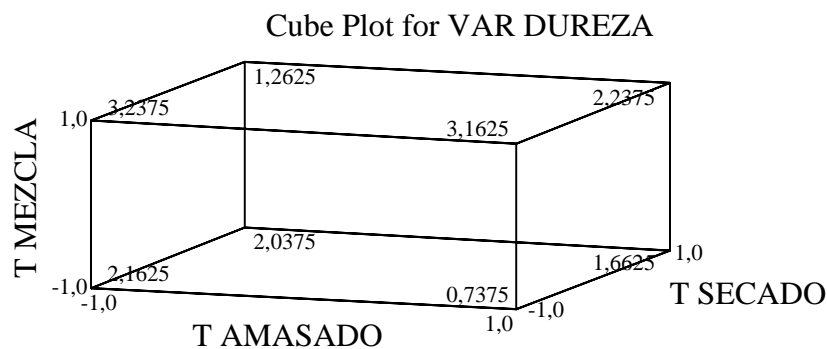


Gráfico 56: Gráfico en cubo para la variabilidad de dureza.

6.6 ANÁLISIS DE LOS EFECTOS: INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS EN CONJUNTO

Hasta ahora se han deducido varias observaciones sobre los efectos que orientan sobre la mejor manera de llegar a cumplir el objetivo (máxima respuesta y mínima variabilidad).

Se ha preparado un resumen de los factores y los niveles que más interesan para maximizar las respuestas y minimizar la variabilidad de las mismas (ver tabla 17).

RESPUESTA	FACTOR						
	A	B	C	AB	AC	BC	ABC
RIQUEZA	-	-	-	--	--	--	---
VAR RIQUEZA	+	-	-	+-	++	--	+-
DISOLUCIÓN	-	-	-	--	--	--	---
VAR DISOLUCIÓN	-	-	+	--	++	-+	---
DUREZA	+	+	+	++	+-	--	+++
VAR DUREZA	-	+	+	-+	+-	--	-++

Tabla 17: Relación de los factores y su influencia en las respuestas estudiados (Factor estadísticamente significativo sobre la respuesta: **remarcado**)

Como conclusión del estudio llevado a cabo puede afirmarse que la calidad, medida a través de la riqueza media de 10 comprimidos se afecta por un parámetro de la elaboración de los comprimidos: el tiempo de amasado que la disminuye al aumentar. La variabilidad de la riqueza no está influida por ninguno de los factores estudiados.

Por otra parte, la calidad de los comprimidos medida en base al porcentaje de disolución de seis comprimidos no se afecta determinadamente por ninguno de los factores estudiados pero su variabilidad sí está afectada por el factor temperatura de secado (con signo positivo) lo cual indica que será preferible mantener el factor en nivel bajo para obtener la menor variabilidad y el segundo factor es la interacción ABC (con signo negativo) lo cual implica que niveles altos de la interacción favorecen la baja variabilidad.

Por último, la calidad medida a partir de la dureza de 10 comprimidos se afecta sólo ligeramente por los factores estudiados, pero no por sus interacciones.

Con todo lo cual, los resultados anteriores apuntan a que el tiempo de amasado (A) deberá fijarse en 20 minutos en base a la optimización de la respuesta riqueza, ya que es el factor más importante para el cumplimiento; en base a mantener la mínima variabilidad de la respuesta variabilidad de la dureza, el tiempo de secado se mantendrá a 20 horas, teniendo en cuenta que en principio el tiempo de mezclado será indiferente, con lo cual puede eliminarse de más consideraciones y dejarlo en el nivel más conveniente (desde un punto de vista de productividad se fijará en 10 minutos). Ver parámetros óptimos en tabla 18.

Sin embargo, como el factor que afecta a la variabilidad es el tiempo de secado, deberá ser mantenido en el nivel más adecuado para obtener menor variabilidad (nivel bajo, 20 horas). Estos parámetros serán utilizados durante la fase de cualificación de la prestación (PQ) y si los resultados son adecuados se podrán iniciar los lotes de fabricación.

PARÁMETROS	NIVEL
T amasado	20 minutos
T secado	20 horas
T mezclado	10 minutos

Tabla 18: Parámetros óptimos según el diseño experimental

6.7 RESULTADOS CONFIRMATORIOS

Siempre es una práctica adecuada en diseño de experimentos confirmar los resultados obtenidos con el primer bloque de experimentos, para comprobar que no deben realizarse más. Estos experimentos confirmatorios ayudarán a decidir qué parámetros son definitivamente los que deben ser la especificación. Se adjuntan en anexos los certificados de calidad de los dos lotes fabricados con estas condiciones óptimas.

6.8 OTROS PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA VALIDACIÓN

6.8.1 DETERMINACIÓN DEL PEOR CASO POSIBLE (WORST CASE)

La determinación del peor caso posible es un parámetro de seguridad que se suele calcular como control del propio proceso de elaboración. Se trata de un conjunto de condiciones que abarcan los límites de proceso superior e inferior y las circunstancias, incluyendo las condiciones más desfavorables al proceso o condiciones de fallo cuando se comparan con las condiciones ideales. Estas condiciones no conducen necesariamente a un producto defectuoso o fallo del proceso. Para los tres parámetros estudiados sería los 3 en nivel alto (+) y los 3 en nivel bajo (-), tabla 19.

PARÁMETROS	NIVEL (-)	NIVEL (+)
T amasado	10 minutos	30 minutos
T secado	10 horas	40 horas
T mezclado	5 minutos	15 minutos

Tabla 19: Parámetros en su nivel más desfavorable.

Para confirmar esta conclusión se ha preparado la tabla 20, que incorpora las respuestas de los lotes fabricados con las peores condiciones posibles.

LOTE	COMBINACIÓN	RIQUEZA	% DISOLUCIÓN	DUREZA
LOTE 1	ASM (+,+,+)	145.3	97.5	75.5
LOTE 2	ASM (+,+,+)	144.3	96.8	65.7
LOTE 3	ASM (+,+,+)	150.1	99.3	70.0
LOTE 4	ASM (-,-,-)	143.3	98.5	55.5
LOTE 5	ASM (-,-,-)	144.3	96.1	50.7
LOTE 6	ASM (-,-,-)	152.1	98.3	50.0

Tabla 20: Resultados de los lotes fabricados en las peores condiciones posibles

Todos los lotes cumplen especificaciones, con lo cual queda demostrado que aún en las peores condiciones los lotes no darían producto fuera de especificaciones.

6.8.2 CAPACIDAD DE CALIDAD DEL PROCESO

La capacidad de calidad de un proceso se entiende como el análisis pormenorizado del proceso para determinar si es capaz de producir producto conforme a las especificaciones y que toma en cuenta la variabilidad del mismo (ver capítulo 1). Este estudio se suele aplicar a parámetros físicos como el peso de comprimidos y la altura se valora la capacidad de la máquina o del proceso de producir producto correcto con un nivel de confianza del 95%.

Para su cálculo se usa la fórmula (12, 13):

$$C_{pk} = \frac{\bar{x} - LSE}{3s}$$

siendo:

\bar{x} = media de las medias de las muestras

LSE = límite de la especificación superior

s = desviación estándar de la muestra

Se calcula el índice C_{pk} con los resultados de los experimentos previos. Para ello se han valorado comprimidos de un lote en número de aproximadamente 40 (tabla 21), aunque habrá que tener en cuenta que este valor no es estadísticamente muy significativo para este índice que debe calcularse sobre muestras grandes (100 o 200 unidades) para que sea fiable y representativo (14).

152,1	145,8	155	151,4
142,1	147,2	153,4	147,2
140,8	145,5	151,6	149,9
149,4	151,5	152,5	152,4
149,6	142,5	151	147,5
142,9	144,7	150,9	151,8
148,8	148,3	150,2	150,7
149,9	153,2	159,1	149,7
157	143,8	152,7	149,3
154	144,2	147,9	146,9
	143,6	146,3	153,2

Tabla 21: Resultados de riqueza y uniformidad de contenido

El primer análisis que aplica Statgraphics Plus 3.1 es el ajuste para comprobar si ajustan a una población normal (tabla 22), se deduce que sí se ajusta a una distribución normal (tabla 23). Por lo tanto hay un 3.1% de datos que salen de las especificaciones marcadas. Asumiendo que los datos vienen de una distribución normal, puede afirmarse que con un 95% de confianza el 99,7% de la distribución está entre 136,96 y 161,53 mg. Este intervalo se calcula sumando y restando tres veces la desviación estándar a la media: sería el estadísticamente más razonable para el proceso (tabla 25).

Analysis Summary

Data variable: riqueza comprimidos

Distribution: Normal

sample size = 43

mean = 149,244

standard deviation = 4,09461

6,0 Sigma Limits

+3,0 sigma = 161,528

mean = 149,244

-3,0 sigma = 136,96

Specifications	Observed Beyond Spec.	Z-Score	Estimated Beyond Spec.
USL = 165,0	0,0000%	3,85	0,0060%
Nominal = 150,0			
LSL = 135,0	0,0000%	-3,48	0,0252%
Total	0,0000%		0,0311%

Tabla 22: Análisis básico de los datos

Tests for Normality for riqueza comprimidos

Computed Chi-Square goodness-of-fit statistic = 7,2093

P-Value = 0,926342

Tabla 23: Test de Chi-cuadrado para la normalidad de los datos

Se han calculado varios índices para resumir la comparación de la distribución ajustada a las especificaciones. Un índice común es el Cp, que para la distribución normal se corresponde con la distancia entre las especificaciones dividida entre 6 veces la desviación estándar. En este caso toma un valor de 1,22, lo cual es considerado como correcto. Cpk es la capacidad de calidad para uno de los lados del proceso (concretamente para el que tenga la cola más cercana a la especificación), en este caso Cpk vale 1,15. Y K en este caso vale $-0,0503$, lo cual significa que la media está desplazada hacia la especificación inferior en un 5% (tabla 24).

Capability Indices for riqueza comprimidos

Cp = 1,22112
Cpk = 1,15959
Cpk (upper) = 1,28265
Cpk (lower) = 1,15959
Cr = 0,818923
Cpm = 1,20036
K = -0,0503876

Based on 6,0 sigma limits.

95,0% Confidence Intervals
Cp: (0,960745, 1,48097)
Cpk: (0,892344, 1,42683)
Cpm: (0,94752, 1,45269)

Tabla 24: Índices de capacidad

Normal Tolerance Limits for riqueza comprimidos

Normal distribution
Sample size = 43
Mean = 149,244
Sigma = 4,09461

Specifications
USL = 165,0
Nominal = 150,0
LSL = 135,0

95,0% tolerance interval for 99,73% of the population
Xbar +/- 3,70621 sigma
Upper: 164,42
Lower: 134,069

Tabla 25: Límites de tolerancias estadísticamente calculadas del proceso estudiado.

Con lo cual puede concluirse que el proceso tiene capacidad de calidad y es capaz de producir la mayoría de producto dentro de especificaciones (99,7%) con un 95% de confianza.

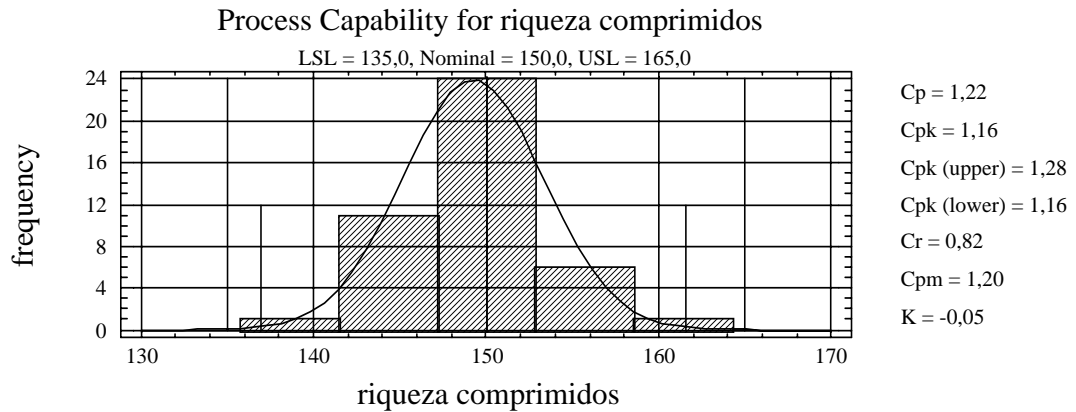


Gráfico 57: Campana de Gauss ajustada para los datos de riqueza del lote estudiado

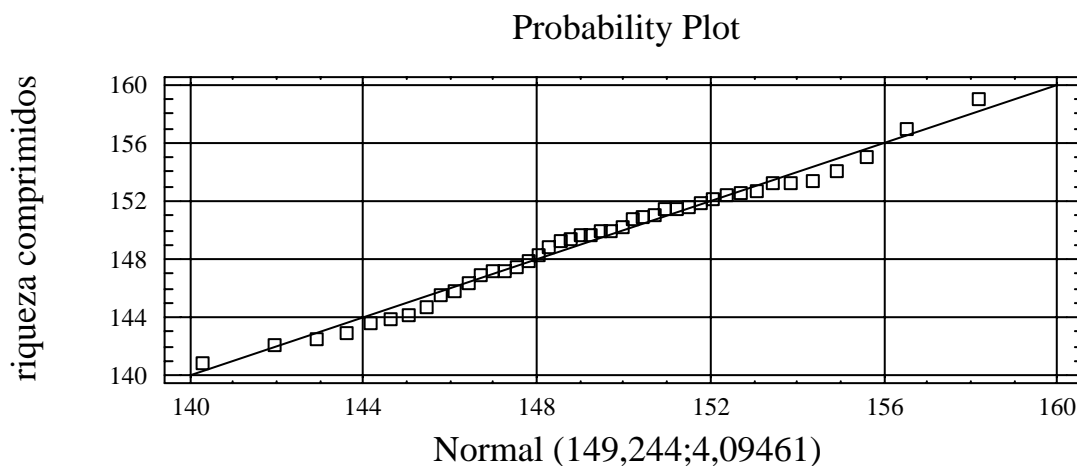


Gráfico 58: Comprobación gráfica de la regresión de los datos

6.8.3 ESTUDIO DE LOS LÍMITES DE FALLO (EOF)

Corresponde al conjunto de especificaciones superior e inferior para un parámetro del proceso que corresponde a una situación en que el proceso empieza a producir fallos y producto fuera de especificaciones.

El factor de seguridad se define como la distancia desde el valor nominal al límite de fallo dividido por la distancia desde el valor nominal hasta el límite inferior del intervalo del proceso. Por ejemplo, según las pruebas de cualificación del la amasadora un tiempo de amasado de 5 minutos sería insuficiente debido a las características del equipo, sin embargo 10 minutos produjo producto correcto pero con alta variabilidad, con lo cual aplicando la fórmula definida previamente:

$$\frac{20\text{minutos} - 5\text{minutos}}{20\text{minutos} - 10\text{minutos}} = \frac{15}{10} \times 100 = 150\%$$

Como el límite inferior permitido es de 10 minutos, podemos decir que existe una seguridad de al menos un 150% de margen de seguridad para el parámetro tiempo de amasado que era el único que influía significativamente sobre la calidad de los comprimidos.

6.9 BIBLIOGRAFÍA

- 1** Tort- Martorell X, Behar R Diseño de experimentos y diseño de productos robustos. Cursos de verano 1999 de la Universidad del País Vasco. San Sebastián, agosto 16-18 de 1999.
- 2** Prat A, Tort- Martorell X, Grima P, Pozueta L. Métodos estadísticos. Control y mejora de la calidad. Barcelona: Ediciones UPC; 1997.
- 3** Daley JA. Design of experiments. How to achieve quantitative results without the mind-boggling statistics. *Journal of Validation Technology* 1995;2 (1): 14-25.
- 4** Gargallo A, Mañosa J, Segado X, R Salazar (coordinador). Optimización de los procesos farmacéuticos. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona. 15 de Diciembre 1998.
- 5** Bolton. Statistical methods. En: J.Swarbrick, JC Boylan, editores. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Marcel Dekker; vol. 14, 1996: 326-354.
- 6** Shein-Chung Chow, Jen-Pei Lin. Statistical design and analysis in pharmaceutical science. New York: Marcel Dekker; 1995.
- 7** Porter SC, Versept RP, Cunningham CR. Process optimization using design of experiments. *Pharmaceutical Technology Europe* 1998; abril: 44-52.
- 8** Doornbos D, DeHaan P. Optimization techniques in formulation and processing. En: J.Swarbrick, JC Boylan, editores. Encyclopedia of pharmaceutical technology. New York: Marcel Dekker; vol 11, 1995. p. 77-160.
- 9** Amela J. Estudios de validación de procesos en desarrollo farmacéutico. En: Validación industrial. Barcelona: Romagraf; 1999. p.207-242.
- 10** Ayuda del programa informático STATGRAPHICS PLUS 3.0; 1999.
- 11** Note for guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products. CPMP/ICH/4104/00. London, 16 november 2000. <http://www.eudra.org/emea.html>
- 12** Nash R Understanding the process capability index concept *Journal of Validation Technology* 1996, 3 (4): 202-204.
- 13** Grima P, Tort-Martorell X. ¿Somos capaces de fabricar de acuerdo a las especificaciones?: Estudios de capacidad. Tecnifarma 1994; (12): 15-22.
- 14** Daley J. A practical guide to sample selection for Cpk determinations. *Journal of Validation Technology* 1995; 2 (1): 25-28.

Capítulo 7:

DOCUMENTACIÓN DEL PROCESO: GUÍA DE FABRICACIÓN Y FICHAS DE ANÁLISIS

7.1 DESARROLLO DE LA DOCUMENTACIÓN

Con el fin de implementar todas las conclusiones extraídas de los capítulos anteriores se redactó la guía de fabricación, que desde el punto de vista técnico debía resumir tanto los parámetros farmacotécnicos de fabricación como de incluir la aplicación de las normas de correcta fabricación de manera sencilla y ágil. Previamente se había editado la guía de fabricación con el objetivo de que por sí misma diera la máxima información y evitar el uso de anexos a la misma, ya que la finalidad de este proceso es básicamente didáctica.

7.1.1 HISTÓRICO DE CAMBIOS

A partir de la documentación de las primeras pruebas tentativas y los datos primarios se redactaron las pautas de elaboración de los comprimidos con las que se elaboraron los primeros lotes correspondientes al primer año de prácticas (ver anexo 1).

En la primera modificación llevada a cabo se introdujeron gráficos (práctica no habitual en la industria farmacéutica) para ayudar a identificar los equipos o puntos clave de las máquinas a los usuarios que se encontraban en una planta piloto por primera vez y así evitar errores de interpretación (observaciones

extraídas de la práctica del curso anterior). Las revisiones posteriores han sido de detalles del proceso o ampliaciones de los controles (ver tabla 1: Control de cambios de la guía de fabricación nº0412 y los anexos 2 y 3).

REVISIÓN	FECHA ED.	CURSO	DISEÑO	SOL. AGLUT.	T. AMASA.	ORDEN TAMIZ 1 ¹	DUREZA
1 ^a	07-02-97	96/97	-	ASPAS	20	E-T-AL-AV	>39 N
2 ^a	07-01-98	97/98	Gráficos	ASPAS	30	E-T-AL-AV	>40 N
3 ^a	07-01-99	98/99	Fotos Check-list Catalán Gráficos control proceso	ANCLA	30	AL-T-E-AV	> 60 N
4 ^{a2}	10-01-01	²	No varía	ANCLA	20	AL-T-E-AV	--

Tabla 1: Control de cambios del documento Guía de fabricación

Los cambios más importantes que se efectuaron sobre la guía de fabricación consistieron en alargar el tiempo de amasado con el fin de conseguir una dureza más alta para los comprimidos. En la tercera edición se cambió el orden de incorporación de las sustancias extragranulares en la segunda tamización, ya que se observó que las pérdidas eran importantes y no quedaban reflejadas. Con esta fórmula se efectuaron las pruebas de optimización y cualificación de los equipos (capítulos 5 y 6). Por último, se propone editar una cuarta edición de la guía que incorpore los tiempos que se consideran como óptimos: tiempo de amasado 20 minutos y tiempo de mezclado final 10 minutos, así como, mientras no se encuentre una salida útil² para estos productos, se reduzca el tamaño de lote al 75% (≈ 750 g) ya que en estos momentos los lotes se desechan (excepto por la muestra que se guarda para las prácticas de laboratorio de Farmàcia Galènica III).

La documentación aneja a la guía de fabricación redactada fueron todos los PNT de los equipos o procesos implicados en la elaboración de los comprimidos de paracetamol, que ya han sido referenciados en capítulos anteriores.

¹ Las iniciales corresponden a E: estearato, T: talco, AL: almidón, AV: avicel.

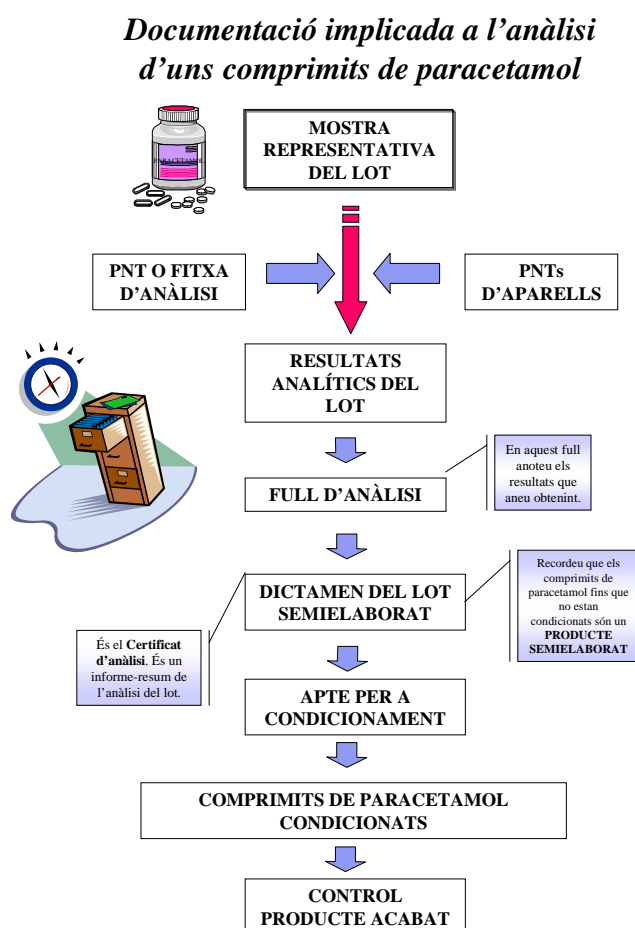
² Además se ha propuesto la cesión a alguna ONG para su aprovechamiento.

Otra documentación redactada fue la de análisis (anexos 4 y 5), en este caso, se redactaron 2 documentos:

1. Fitxa d'anàlisi (PNT con las instrucciones pautadas).
2. Full d'anàlisi (Impreso donde se cumplimentan los resultados).

Los analistas (alumnos de prácticas Galénica III) disponen de la ficha de análisis como PNT y van cumplimentando los análisis que realizan en la hoja de análisis; al final de la misma deben cumplimentar el certificado de análisis del producto que han analizado.

La documentación desarrollada forma parte de los Text Guia de Pràctiques de Farmacia Galènica II y III (1,



2) que se editaron a posteriori y están vigentes.

Cuadro 1: Esquema que integra la organización de la documentación en el laboratorio.

7.2 BIBLIOGRAFÍA

-
- 1** Tecnologia Farmacèutica: Practiques de galènica II. TEXT-GUIA n° 162. Edicions Universitat de Barcelona. Barcelona. 1999.
 - 2** Tecnologia Farmacèutica: Practiques de galènica III. TEXT-GUIA n° 163. Edicions Universitat de Barcelona. Barcelona. 1999.

Capítulo 7:

DOCUMENTACIÓN DEL PROCESO: GUÍA DE FABRICACIÓN Y FICHAS DE ANÁLISIS

7.1 DESARROLLO DE LA DOCUMENTACIÓN

Con el fin de implementar todas las conclusiones extraídas de los capítulos anteriores se redactó la guía de fabricación, que desde el punto de vista técnico debía resumir tanto los parámetros farmacotécnicos de fabricación como de incluir la aplicación de las normas de correcta fabricación de manera sencilla y ágil. Previamente se había editado la guía de fabricación con el objetivo de que por sí misma diera la máxima información y evitar el uso de anexos a la misma, ya que la finalidad de este proceso es básicamente didáctica.

7.1.1 HISTÓRICO DE CAMBIOS

A partir de la documentación de las primeras pruebas tentativas y los datos primarios se redactaron las pautas de elaboración de los comprimidos con las que se elaboraron los primeros lotes correspondientes al primer año de prácticas (ver anexo 1).

En la primera modificación llevada a cabo se introdujeron gráficos (práctica no habitual en la industria farmacéutica) para ayudar a identificar los equipos o puntos clave de las máquinas a los usuarios que se encontraban en una planta piloto por primera vez y así evitar errores de interpretación (observaciones

extraídas de la práctica del curso anterior). Las revisiones posteriores han sido de detalles del proceso o ampliaciones de los controles (ver tabla 1: Control de cambios de la guía de fabricación nº0412 y los anexos 2 y 3).

REVISIÓN	FECHA ED.	CURSO	DISEÑO	SOL. AGLUT.	T. AMASA.	ORDEN TAMIZ 1 ¹	DUREZA
1 ^a	07-02-97	96/97	-	ASPAS	20	E-T-AL-AV	>39 N
2 ^a	07-01-98	97/98	Gráficos	ASPAS	30	E-T-AL-AV	>40 N
3 ^a	07-01-99	98/99	Fotos Check-list Catalán Gráficos control proceso	ANCLA	30	AL-T-E-AV	> 60 N
4 ^{a2}	10-01-01	²	No varía	ANCLA	20	AL-T-E-AV	--

Tabla 1: Control de cambios del documento Guía de fabricación

Los cambios más importantes que se efectuaron sobre la guía de fabricación consistieron en alargar el tiempo de amasado con el fin de conseguir una dureza más alta para los comprimidos. En la tercera edición se cambió el orden de incorporación de las sustancias extragranulares en la segunda tamización, ya que se observó que las pérdidas eran importantes y no quedaban reflejadas. Con esta fórmula se efectuaron las pruebas de optimización y cualificación de los equipos (capítulos 5 y 6). Por último, se propone editar una cuarta edición de la guía que incorpore los tiempos que se consideran como óptimos: tiempo de amasado 20 minutos y tiempo de mezclado final 10 minutos, así como, mientras no se encuentre una salida útil² para estos productos, se reduzca el tamaño de lote al 75% (≈ 750 g) ya que en estos momentos los lotes se desechan (excepto por la muestra que se guarda para las prácticas de laboratorio de Farmàcia Galènica III).

La documentación aneja a la guía de fabricación redactada fueron todos los PNT de los equipos o procesos implicados en la elaboración de los comprimidos de paracetamol, que ya han sido referenciados en capítulos anteriores.

¹ Las iniciales corresponden a E: estearato, T: talco, AL: almidón, AV: avicel.

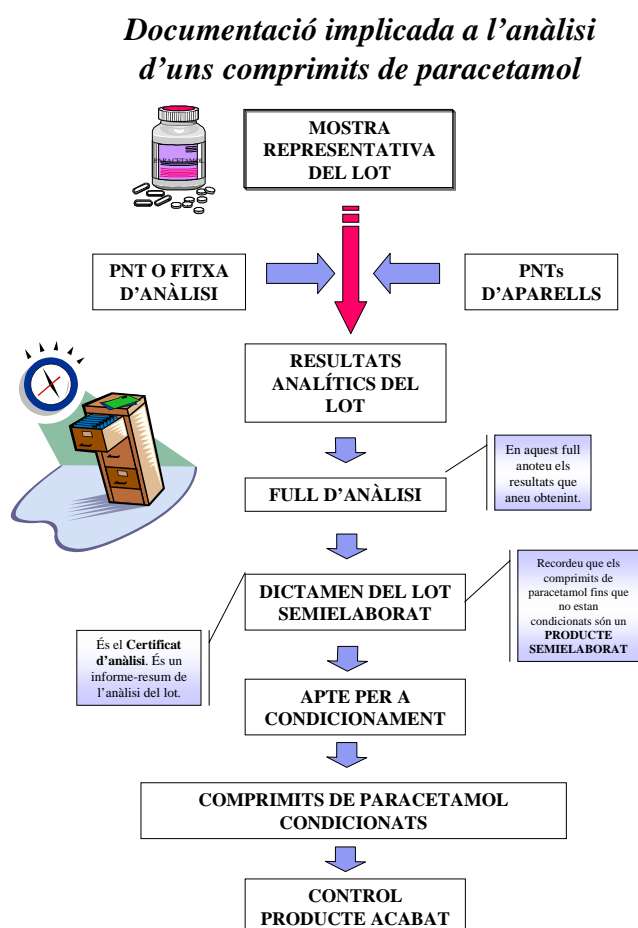
² Además se ha propuesto la cesión a alguna ONG para su aprovechamiento.

Otra documentación redactada fue la de análisis (anexos 4 y 5), en este caso, se redactaron 2 documentos:

1. Fitxa d'anàlisi (PNT con las instrucciones pautadas).
2. Full d'anàlisi (Impreso donde se cumplimentan los resultados).

Los analistas (alumnos de prácticas Galénica III) disponen de la ficha de análisis como PNT y van cumplimentando los análisis que realizan en la hoja de análisis; al final de la misma deben cumplimentar el certificado de análisis del producto que han analizado.

La documentación desarrollada forma parte de los Text Guia de Pràctiques de Farmacia Galènica II y III (1,



2) que se editaron a posteriori y están vigentes.

Cuadro 1: Esquema que integra la organización de la documentación en el laboratorio.

7.2 BIBLIOGRAFÍA

-
- 1** Tecnologia Farmacèutica: Practiques de galènica II. TEXT-GUIA n° 162. Edicions Universitat de Barcelona. Barcelona. 1999.
 - 2** Tecnologia Farmacèutica: Practiques de galènica III. TEXT-GUIA n° 163. Edicions Universitat de Barcelona. Barcelona. 1999.

ANEXO 1: GUÍA DE FABRICACIÓN 1ª EDICIÓN.

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 368 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

PROCESO DE FABRICACIÓN:

Compresión previa granulación por vía húmeda acuosa.

Tamaño del lote: 1050 g (3000 comprimidos).

Comprimidos de paracetamol biconvexos de 350 mg de peso teórico por unidad y 11 mm de diámetro.

COMPOSICIÓN / FÓRMULA PATRÓN POR COMPRIMIDO

Paracetamol	150 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	100 mg
Almidón de maíz	90 mg
Talco Venecia 00000	8 mg
Magnesio estearato	2 mg

El almidón de maíz se destinará a:

40 mg disgregante intragranular

40 mg disgregante extragranular

10 mg para engrudo de almidón (solución aglutinante)

COMPOSICIÓN / FÓRMULA PATRÓN POR LOTE

Paracetamol	450,0 g
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	300,0 g
Almidón de maíz	270,0 g
Talco Venecia 00000	24,0 g
Magnesio estearato	6,0 g
Agua desionizada	500,0 g

Almidón:

120 g como disgregante intragranular

120 g como disgregante extragranular

30 g para engrudo de almidón (solución aglutinante)

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACTk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suárez, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 369 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

PRIMER DÍA

Fecha:

1. PRECAUCIONES E INSTRUCCIONES GENERALES

1. Ver normas de Seguridad e Higiene apartados :

- General: Desprenderse de pulseras, collares, anillos y demás objetos personales que pudieran provocar accidentes con la maquinaria.
- Manipulación de productos: En contacto directo usar guantes y mascarilla.
- Vestuario operadores: Bata abrochada, cofia y cubrezapatos de plástico.
- Procedimientos de limpieza de la maquinaria y equipos.

2. Cumplir las precauciones especiales a tomar (mascarilla, guantes, etc.) cuando se indique.

2. SALIDA DE MATERIAS PRIMAS DE ALMACÉN

Anotar el proveedor y nº de lote de las materias primas entregadas.
En caso de anomalías indicárlas en observaciones.

	PROVEEDOR	LOTE	OBSERVACIONES
Paracetamol
Celulosa microc. (pH 101)
Almidón de maíz
Talco Venecia 00000
Estearato magnésico

Firma del operador de almacén MP: _____

3. PESADA DE LAS MATERIAS PRIMAS

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACtk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 370 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

Se llevará a cabo en la sala de pesadas.

Realizar las pesadas de las materias primas sólidas en la balanza PRECISA P3000.

Usar para ello bolsas de plástico transparente previamente taradas e identificadas con un rotulador de vidrio con el nombre de la sustancia pesada

PRECAUCIONES DE SEGURIDAD: Usar guantes y mascarilla.

A) SUSTANCIAS QUE INTERVIENEN EN LA PRIMERA FASE DEL PROCESO

		PESO REAL	OBSERVACIONES	FIRMA
Paracetamol	450 g
Almidón de maíz	120 g
Almidón de maíz	30 g
Los 30 g de almidón para hacer el engrudo deben pesarse sobre una cápsula de porcelana.				
Avicel PH 101	180 g
Agua desionizada	500 g

Para el agua desionizada usar probeta de plástico de 500 ml y verterlos en un vaso de precipitados de 500 ml.

B) SUSTANCIAS QUE INTERVIENEN EN LA SEGUNDA FASE DEL PROCESO

		PESO REAL	OBSERVACIONES	FIRMA
Almidón de maíz	120 g
Avicel PH 101	120 g
Talco	24 g
Estearato Mg	6 g

El estearato magnésico y el talco deben pesarse sobre una cápsula de porcelana.

Las sustancias que intervienen en la segunda fase del proceso (segundo día) se guardarán en un armario de la sala de granulación.

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACTk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 371 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

4. FECHA DE CADUCIDAD

Anotar la fecha de caducidad (mes y año) sumando a la fecha de fabricación los años de validez del producto (1 año).

FECHA DE CADUCIDAD: Firma del operador : _____

5. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

Operaciones previas:

1º Verificación de limpieza (marcar la valoración realizada) :

Sala de Fabricación: correcto / incorrecto

Aparatos: correcto / incorrecto

Utensilios: correcto / incorrecto

Adjuntar las etiquetas de control de limpieza (si procede) de maquinaria y utillajes.

6. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN AGLUTINANTE (engrudo de almidón)

Se elaborará una solución aglutinante de engrudo de almidón al 6%.

Poner 500 ml de agua desionizada en un vaso de precipitados de capacidad 500 ml. Colocarlo en el agitador Schott RM 144 provisto de varilla de aspas (velocidad agitación: $0,3 \times 100$ rpm) y proceder a añadir los 30 g de almidón de maíz pesados del apartado 3 lentamente con una espátula sin detener la agitación. Poner a calentar a 80 °C (comprobar temperatura con termómetro) hasta dispersión fina y homogénea evitando la formación de grumos, mediante agitación.

A continuación retirar el vaso del calefactor y dejar enfriar sin detener la agitación, hasta alcanzar la temperatura de 40 °C - 50 °C (debe mantenerse la consistencia líquida del mucílago).

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACTk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 372 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

7. TAMIZACIÓN

Pasar por la tamizadora oscilante ERWEKA AR-400 (luz de malla 0,40 mm, 40 ASTM) las siguientes sustancias en el orden que se indica:

Paracetamol 450 g

Almidón 120 g

Avicel 180 g

Colocar una tapa (usar uno de los protectores metálicos laterales) en la tamizadora para evitar la salida de polvo.

Recoger el tamizado sobre una bandeja de acero inoxidable con un papel de filtro.

Precauciones del operador: Utilizar mascarilla y guantes

8. MEZCLADO

Se realizará en la mezcladora o bombo en V LLEAL.

Asegurar el cierre correcto de la parte inferior de la mezcladora en V antes de introducir en la mezcladora las sustancias tamizadas en la fase 6. Cerrar la mezcladora, comprobando el cierre correcto de todas sus compuertas (superiores e inferiores). Conectar la mezcladora en V. Atención con el movimiento del bombo para evitar posibles accidentes.

Mezclar durante **10 minutos**.

Hora inicio mezclado_____

Hora

final_____

Recoger el material con ayuda de una bolsa de plástico situada sobre una bandeja.

Precauciones a tener en cuenta: Para vaciar el bombo colocarlo en posición vertical (forma de V) situar la bolsa rodeando la puerta inferior apoyándola sobre una bandeja para evitar que se rompa la bolsa debido al peso de la mezcla y desatornillar primero el tornillo del lado izquierdo (al lado de los mandos) sin extraerlo por completo, a continuación el del lado derecho y pasar entonces a abrir la puerta inferior girándola hacia un lado. Seguidamente abrir una de las tapas superiores del bombo para facilitar el vaciado del mismo.

Precauciones del operador: Utilizar mascarilla y guantes

CONTROL DEL PROCESO

Pesar la mezcla total obtenida

Peso teórico: 750 g

Peso real: ____ g

Rendimiento: _____ %

FECHA : _____

Firma del operador : _____

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACtk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 373 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

9. AMASADO

Introducir la mezcla homogénea obtenida en el apartado 8 en la máquina mezcladora-amasadora en doble sigma TURU y conectar. Añadir la dispersión aglutinante de engrudo de almidón preparada en el apartado 7 en pequeñas porciones por toda la mezcla para conseguir un amasado homogéneo hasta alcanzar la consistencia deseada. Detener a intervalos la máquina para rascar paredes y palas con espátula plástica (esta operación es imprescindible hacerla con la máquina parada).

Precaución del operador: Atención con las palas de la amasadora.
Al iniciar el amasado utilizar mascarilla y guantes.

Tiempo de amasado hasta consistencia deseada (aproximadamente, **20 minutos**).

Hora inicio amasado _____ Hora final _____

FECHA : _____ Firma del operador : _____

10. GRANULACIÓN

- Depositar el amasado obtenido en el apartado 9 en la granuladora de húmedos J. TURU GRAU.
- Colocar una bandeja con papel de filtro debajo de la granuladora, para recoger el granulado.
- Conectar granuladora de húmedos.

CONTROL DEL PROCESO

Pesar el granulado obtenido: _____ g

Rendimiento respecto al peso teórico (780 g): _____ %

Observaciones (aspecto...): _____

FECHA : _____ Firma del operador : _____

Vº Bº Jefe de Sección

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 374 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

11. SECADO

Colocar la bandeja con el granulado en la estufa de secado, a la temperatura de 40 °C. Mantener durante 18-24 horas. Identificar la bandeja con el nombre del producto, nº de lote y turno de prácticas.

Temperatura real: _____ °C

Tiempo real: _____ h

12. LIMPIEZA

Limpiar y secar la maquinaria utilizada. Para limpiar usar agua y papel Trapichel® y aplicar sobre las zonas en contacto con el producto alcohol isopropílico.

Etiquetar la maquinaria con las etiquetas de limpieza, cumplimentadas y firmadas por los operadores (si procede).

Tener en cuenta las precauciones especiales a seguir en la limpieza de cada máquina (no perder piezas pequeñas, desconexión eléctrica de las máquinas previa a su limpieza, normas de seguridad...)

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACTk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 375 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

SEGUNDO DÍA

Fecha:

13. GRANULACIÓN

Retirar de la estufa el granulado seco obtenido en la etapa 11 y pesarlo. Anotar su aspecto en observaciones.

Peso del granulado seco: _____g

Rendimiento: _____%

Observaciones: _____

Tamizar el granulado seco por la granuladora oscilante J. BONALS con tamiz de malla de 1 mm. Colocar una bandeja de acero inoxidable con papel debajo del tamiz para recoger el producto.

Precauciones del operador: Utilizar mascarilla y guantes

Peso del tamizado obtenido: _____g

Rendimiento: _____%

FECHA : _____ Firma del operador : _____

14. TAMIZACIÓN

Tamizar las materias pesadas en la fase 3B, por tamizadora oscilante ERWEKA AR-400 (luz de malla 0,40 mm, 40 ASTM) .

Colocar una tapa (usar uno de los protectores metálicos laterales) en la tamizadora para evitar la salida excesiva de polvo.

Recoger el tamizado sobre una bandeja de acero inoxidable con un papel de filtro.

Tamizar en el siguiente orden:

Estearato de magnesio 6 g

Talco 24 g

Almidón de maíz120 g

Avicel PH 101.....120 g

Precauciones del operador: Utilizar mascarilla y guantes

15. MEZCLADO FINAL

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACtk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 376 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

Se realizará en la mezcladora o bombo en V LLEAL.

Asegurar el cierre correcto de la parte inferior de la mezcladora en V antes de introducir las materias primas. Introducir en la mezcladora los siguientes componentes.

- Granulado obtenido en la fase 13
- Sustancias tamizadas en la fase 14:
 - 120 g de almidón de maíz
 - 120 g de Avicel PH 101
 - 24 g de Talco
 - 6 g de Estearato magnésico

Cerrar la mezcladora, comprobando el correcto cierre de todas sus compuertas (superiores e inferiores). Conectar la mezcladora en V. Alerta con el movimiento del bombo para evitar posibles accidentes.

Mezclar durante **15 minutos**. Hora inicio mezclado _____ Hora final _____

Recoger el material con ayuda de una bolsa de plástico situada sobre una bandeja.

Precauciones a tener en cuenta: Para vaciar el bombo colocarlo en posición vertical (forma de V) situar la bolsa rodeando la puerta inferior apoyándola sobre una bandeja para evitar que se rompa la bolsa debido al peso de la mezcla y desatornillar primero el tornillo del lado izquierdo (al lado de los mandos) sin sacarlo por completo, a continuación el del lado derecho y pasar entonces a abrir la puerta inferior girándola hacia un lado. Seguidamente abrir una de las tapas superiores del bombo para facilitar el vaciado del mismo.

Precauciones del operador: Utilizar maskarilla y guantes

CONTROL DEL PROCESO

Pesar la mezcla total obtenida Peso teórico: 1050 g

Peso real: ___ g

Rendimiento: ___ %

FECHA : _____

Firma del operador : _____

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACTk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 377 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

16.COMPRESIÓN

En máquina de comprimir excéntrica BONALS con punzones biconvexos de 11 mm y un peso de comprimido de 350 mg con dureza > de 39 N (4 kp).

Regular los parámetros de peso y dureza manualmente antes de conectar la máquina en modo automático.

Hora inicio de compresión automática: _____

Hora final de compresión automática: _____

Precauciones del operador: Utilizar mascarilla y guantes

Antes de conectar la máquina en automático, observar que ninguna persona se encuentra cerca de ella, como medida de seguridad.

Observaciones:

.....
.....
.....

CONTROLES EN PROCESO:

Una vez la máquina se encuentra en proceso automático, efectuar los siguientes controles:

- **Peso:** Tomar 20 comprimidos cada 5 minutos. Anotar el peso medio en la hoja de control.
- **Dureza:** De la muestra anterior realizar control de dureza y anotarlo en la hoja de control.

Observaciones:

.....
.....
.....

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACtk1.DOC

Emisión: 1997

GUÍA DE FABRICACIÓN

Nº LOTE: K-1 (T)

PRODUCTO: COMPRIMIDOS INFANTILES DE PARACETAMOL

CÓDIGO: 0412

Redactado: E García

Aprobado: Dr. JM Suñé, Dr. JR Ticó

Fecha redacción: 07/02/97

Fecha aprobación: 19/02/97

Pág 379 de 12

INSTRUCCIONES

PRÁCTICAS FARMACIA GALÉNICA II

/

CONTROLES DEL PRODUCTO ACABADO

- Uniformidad de peso
- Peso medio
- Dureza
- Humedad
- Friabilidad
- Disgregación
- Disolución
- Riqueza
- Uniformidad de contenido

17. RENDIMIENTO

Calcular el rendimiento obtenido para el lote. Para ello, pesar la cantidad total de comprimidos elaborados y calcular el número de comprimidos.

.....
.....
.....

18. ENTREGA DE MUESTRAS A CONTROL DE CALIDAD

Identificar las muestras para control.

Responsable del muestreo:

Fecha entrega:

19. ACONDICIONAMIENTO

Acondicionar los comprimidos en recipientes de vidrio herméticamente cerrados.

Etiquetarlos con: nombre de la especialidad farmacéutica

lote

fecha de caducidad

farmacéutico responsable

turno de prácticas

Vº Bº Jefe de Sección

Revisión: 1ª

archivado: C: WINWORD\ PRACTk1.DOC

Emisión: 1997

ANEXO 2: GUÍA DE FABRICACIÓN EDICIÓN VIGENTE (3ª)

RECORDA

1. Les NCF (Normes de Correcta Fabricació o Good Manufacturing Practices) són d'obligat compliment.
2. Omple la Guia de Fabricació al seu moment.
3. Comprova els valors dels controls en procés: han d'estar dins dels límits establerts; en cas contrari, **consulta** amb el responsable de Fabricació.
4. Les normes d'Higiene i Seguretat **obligatòries (HIS001, HIS003)** que cal respectar són:
 - General: Desprèn-te de polseres, collarets, anells i altres objectes personals que puguin provocar accidents amb la maquinària.
 - Vestuari operadors: Bata cordada, còfia i polaines o sabates d'ús exclusiu per a l'SDM.
 - Manipulació de productes: Fes servir ulleres de seguretat, guants i màscara (o cobrebarba en cas necessari).
5. **Compleix les normes establertes, no només perquè la llei ho disposa, sinó perquè en fer-ho estàs contribuint decisivament a la qualitat del medicament.**

GENERALITATS PROCÉS DE FABRICACIÓ

Compressió prèvia granulació per via humida aquosa.

Tamany de lot: 1050 g (3.000 comprimits).

Comprimits de paracetamol biconvexos de 350 mg de pes teòric per unitat i 9 mm de diàmetre.

DATA DE CADUCITAT: Sumeu a la data de fabricació (mes i any) l'any de validesa del producte.

1. FÓRMULA PATRÓ**NÚM. CODI PER COMPRIMIT PER LOT**

Paracetamol	-	150 mg	450,0 g
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	95	100 mg	300,0 g
Midó de blat de moro*	97	90 mg *	270,0 g
Talc Venècia 00000	19	8 mg	24,0 g
Estearat de magnesi	96	2 mg	6,0 g

* El midó de blat de moro es destinarà a:

40 mg disgregant intragranular

40 mg disgregant extragranular

10 mg per a engrut de midó (solució aglutinant)

Substàncies auxiliars

Aigua purificada	-		
Etanol	442		

2. SORTIDA DE LES PRIMERES MATÈRIES DEL MAGATZEM SDM

Localitzeu les primeres matèries al magatzem (**PNT: GEN004**), anoteu el proveïdor i el número de lot de les primeres matèries. En cas d'anomalies indiqueu-les a l'apartat d'observacions.

NOM O SINÒNIM	UBICACIÓ AL	PROVEÏDOR	NÚM. LOT	OBSERVACIONS
---------------	-------------	-----------	----------	--------------

Vist i Plau Cap de Secció

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: ___ - _____

DATA CADUCITAT: ___/___/___

Redactat: E.García/R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg. 2 de 16

	MAGATZEM			
Paracetamol	Armari PA			
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	8B			
Midó de blat de moro	8B			
Talc Venècia 00000	8B			
Estearat de magnesi	8B			

Firma de l'operador de magatzem PM: _____ Data sortida PM: ___/___/___

3. PESADA DE LES PRIMERES MATÈRIESEs durà a terme a la sala de pesades segons norma general **PRO001**.**PRECAUCIONS DE SEGURETAT GENERALS:** Utilitzeu ulleres de seguretat, guants i màscara. Consulteu les precaucions particulars a observar a les fitxes de pesada de cada primera matèria.

- Inspecció àrea de pesada adequada inadequada
- Taula de treball adequada inadequada
- Utensilis (lliurador, espàtula...) adequats inadequats
- Balances calibrades no calibrades
- Bosses de plàstic disponibles no disponibles
- Etiquetes disponibles no disponibles

Incidències/Accions dutes a terme:.....

3.1. Substàncies que intervenen en la primera fase del procés

Feu servir bosses de plàstic prèviament tarades i identificades amb el nom i pes de la substància pesada.

Els 30 g de midó per fer l'engrut s'han de pesar a una càpsula de porcellana o bossa petita.

Balança utilitzada: núm. codi: _____ anivellada no anivellada

NOM O SINÒNIM	PES teòric	TARA	PES real	FIRMA	OBSERVACIONS
Paracetamol	450 g				
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	180 g				
Midó de blat de moro	120 g				
Midó de blat de moro	30 g				

3.2. Substàncies que intervenen en la segona fase del procés

Vist i Plau Cap de Secció

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __-____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 3 de 16

L'estearat de magnesi i el talc s'han de pesar sobre càpsules de porcellana o bossa petita.

Balança utilitzada: núm. codi: _____ anivellada no anivellada

NOM O SINÒNIM	PES teòric	TARA	PES real	FIRMA	OBSERVACIONS
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	120 g				
Midó de blat de moro	120 g				
Talc Venècia 00000	24 g				
Estearat de magnesi	6 g				

Les substàncies que intervenen en la segona fase del procés (segon dia) s'endreçaran identificades (nom, lot i data) al lloc per a l'emmagatzematge de productes en procés.

Netegeu l'àrea de pesada, les balances i el material utilitzat i poseu-lo al seu lloc.

Torneu les primeres matèries al magatzem.

4. VERIFICACIÓ DE LES CONDICIONS DE TREBALL A L'ÀREA DE FABRICACIÓ

- Neteja sala granulació (sòl, lleixes,...) correcta incorrecta
- Renovació aire activada correcta incorrecta
- Extracció activada correcta incorrecta
- Primeres matèries (4 bosses etiquetades) correctes incorrectes

Incidències/Accions dutes a terme:.....

.....

.....

5. PREPARACIÓ DE LA SOLUCIÓ AGLUTINANT (SOLUCIÓ D'ENGRUT DE MIDÓ 6%)

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Agitador mecànic d'àncora Schott correcte incorrecte
 - Aigua desionitzada correcta incorrecta
 - Calefactor correcte incorrecte
 - Espàtula petita correcta incorrecta
 - Midó de blat de moro 30g correcte incorrecte
 - Provena de plàstic de 500 ml correcta incorrecta
 - Termòmetre correcte incorrecte
 - Vas precipitats 1.000 ml correcte incorrecte
- núm. control: _____

Verifiqueu la neteja de l'agitador d'àncora SCHOTT RM 144 (**FUN003**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 1 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

Vist i Plau Cap de Secció

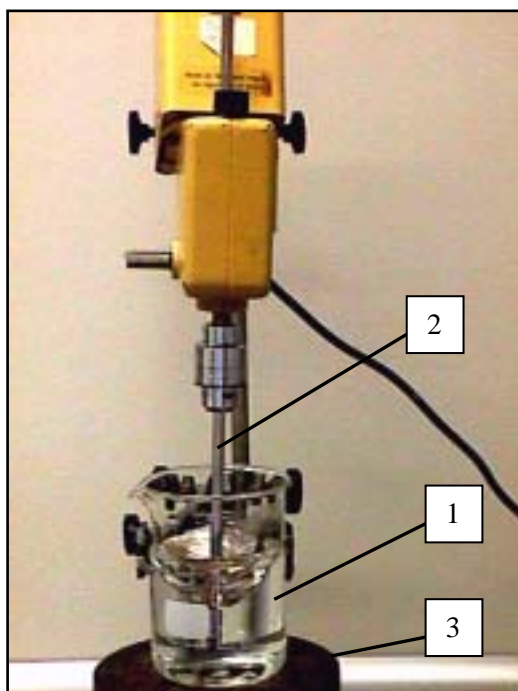


Figura 1: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

6. TAMISAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Tapa/protector lateral inox. | <input type="checkbox"/> correcta/e | <input type="checkbox"/> incorrecta/e | |
| • Tamisadora Erweka-400 | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Primeres matèries | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la tamisadora oscil·lant ERWEKA-400 (**FUN005**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 2 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

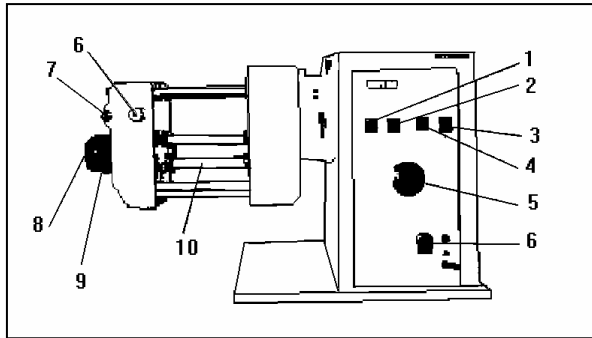


Figura 2: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Passeu per la tamisadora oscil·lant ERWEKA AR-400 (llum de malla 0,4 mm, 40 ASTM) les següents substàncies en l'ordre que s'indica:

- Paracetamol 450 g
- Midó de blat de moro 120 g
- Avicel PH 101 180 g

Codi tamís: _____ Velocitat: _____

Firma operador: _____

2. Col·loqueu una tapa (feu servir un dels protectors metàl·lics laterals) sobre la tamisadora per evitar la sortida de pols.
3. Recolliu el tamisat sobre una safata d'acer inoxidable amb paper de filtre.
4. Netegeu l'equip segons **FUN005** o etiqüeteu-lo com a pendent de neteja.

Incidències/Accions dutes a terme:

7. MESCLAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | tara: _____ g |
| • Bossa plàstic | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | tara: _____ g |
| • Rellotge o cronòmetre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Mescladora en V | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Tamisat de la fase 6 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la mescladora en "V" LLEAL (**FUN011**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 3 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

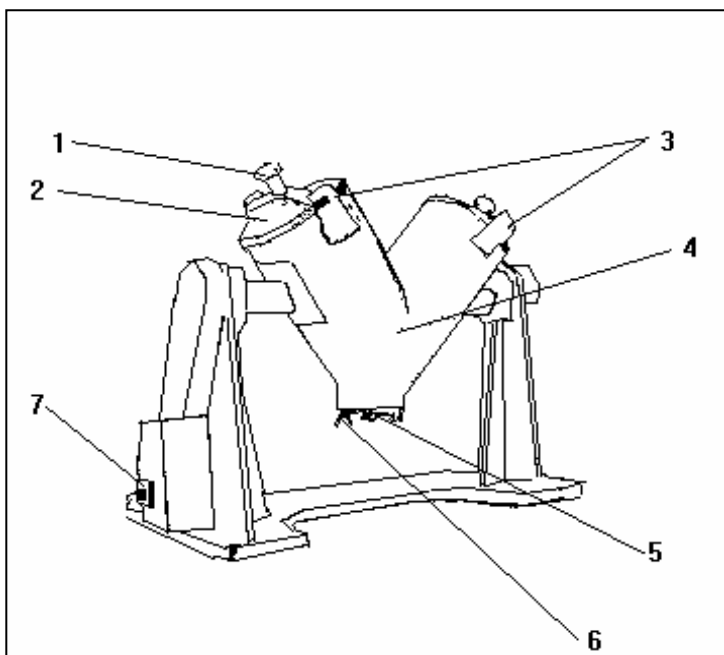


Figura 3: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net

1. Atenció al moviment del bombo per evitar possibles accidents.
2. Assegureu-vos que la part inferior (5) de la mescladora en V està tancada correctament abans d'introduir les substàncies tamisades en la fase 6.
3. Tanqueu la mescladora i verifiqueu el correcte tancament de totes les seves comportes (superiors i inferiors). Connecteu la mescladora en V.
4. Barregeu durant **10 minuts**.
Hora inici _____ Hora final _____
5. Tareu safata + bossa plàstic: _____ g

Operador: _____

Recolliu el material.

6. Netegeu la mescladora segons el PNT (FUN011) o etiqueteu-la com a PENDENT DE NETEJA

PRECAUCIONS A TENIR EN COMPTE: Per buidar el bombo col·loqueu-lo en posició vertical (forma de V) i descargoleu **primer el cargol del costat esquerre (6)** (el que queda més a prop dels comandaments (7)) **sense treure'l del tot**, a continuació el del costat dret i llavors obriu la porta inferior (5) girant-la cap a un costat. Seguidament obriu una de les tapes superiors (2) del bombo per facilitar-ne el seu buidat.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

CONTROL DE PROCÉS: Peseu la mescla total obtinguda i calculeu el rendiment:

➤ Pes total: _____ g Tara: _____ g Pes real (pes total – tara): _____ g

➤ **Pes teòric: 750 g** **Límits de control procés⁽¹⁾: 787g - 712 g**

➤ Rendiment: _____ %

Data : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

8. AMASSAT

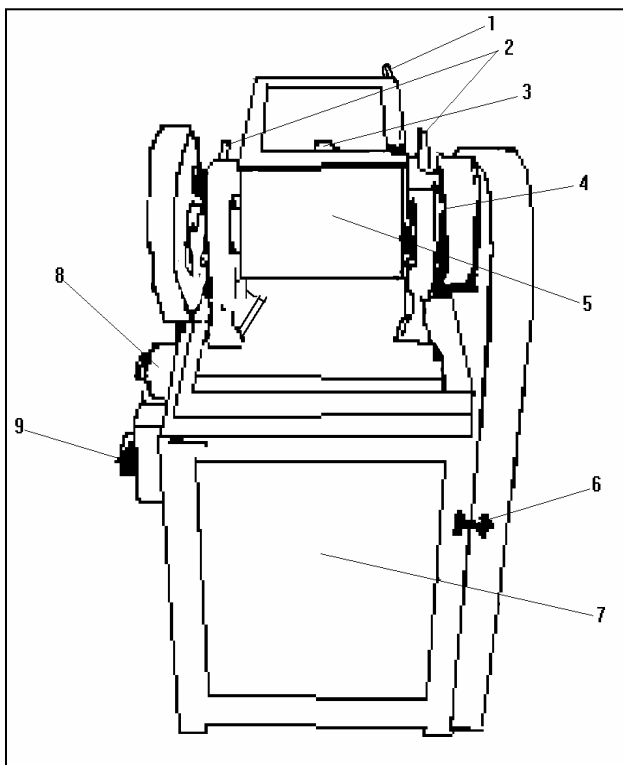
⁽¹⁾ NOTA: Si s'ultrapassés aquest marge, s'haurà de notificar immediatament al responsable de Fabricació.

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Espàtula de plàstic correcta incorrecta
- Amassadora doble sigma correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Aspecte engrut de midó correcte incorrecte

Verifiqueu la neteja de l'amassadora doble sigma TURU (**FUN013**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 4 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme:

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.



1. Introduïu la barreja homogènia obtinguda a la fase 7 dins la màquina mescladora-amassadora en doble sigma Turu i connecteu-la (9).
2. Afegiu-hi la dispersió aglutinant d'engrut de midó preparada a la fase 5 i distribuïu-la per tota la mescla per aconseguir un amassat homogeni i de consistència adequada.
3. Pareu a intervals la màquina per rascar parets i pales amb espàtula plàstica (aquesta operació és imprescindible fer-la amb la màquina parada).
4. Temps d'amassat fins a consistència desitjada (aproximadament, **30 minuts**).

Hora inici amassat _____

Hora final _____

Firma de l'operador: _____

5. Netegeu segons PNT de neteja corresponent (**FUN013**).

Figura 4: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

.....

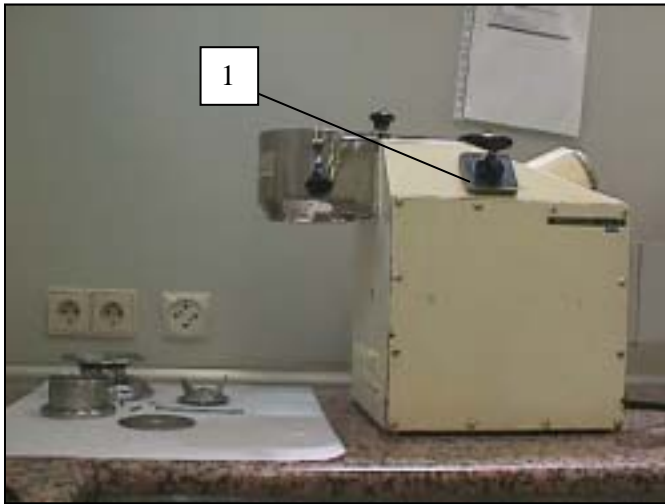
9. GRANULACIÓ HUMIDA

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta
- Paper de filtre correcte incorrecte
- Granuladora d'humits correcta incorrecta núm. codi equip: _____

Verifiqueu la neteja de la granuladora d'humits J. TURU GRAU (**FUN019**), adjunteu l'etiqueta de net a sobre de la figura 5 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme:

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.



1. Dipositeu una part de l'amassat obtingut a la fase 8 sobre la granuladora d'humits.
2. Col·loqueu una safata (prèviament tarada) amb paper de filtre sota la granuladora, per recollir el granulat.
Tara safata + paper filtre: _____ g
3. Connecteu la granuladora d'humits (1).
Tamany tamís: 2 mm.
Tamany real: _____
4. Esteneu uniformement el granulat per la superfície de la safata.
5. Netegeu l'equip segons **NET005** o etiqueteu-lo com a pendent de neteja.

Firma de l'operador: _____

Figura 5: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

10. ASSECAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Estufa SELECTA correcta incorrecta

1. Comproveu que no hi ha altres productes incompatibles a l'estufa SELECTA. Indiqueu producte: _____
2. Identifiqueu la safata amb l'etiqueta amb el nom del producte, número de lot i torn de pràctiques.
3. Col·loqueu la safata amb el granulat a l'estufa d'assecat (**FUN023**), a la temperatura de **40° C**.
Manteniu-lo durant **18-24 hores**.
Temperatura a l'inici assecat: _____ °C Hora: _____ Data: ___/___/___

11. NETEJA

Netegeu i assequeu la maquinària i utensilis pendents de neteja. Per netejar feu servir aigua sabonosa i paper de cel·lulosa. Apliqueu etanol amb paper de cel·lulosa a les zones en contacte amb el producte.

Etiqueteu la maquinària amb les etiquetes de neteja: omplertes, firmades pels operadors i verificades pels monitors responsables.

Tingueu en compte les precaucions especials a seguir en la neteja de cada màquina (no perdre peces petites, desconexió elèctrica de les màquines abans de procedir a la seva neteja, normes de seguretat...).

En cas necessari, procediu a netejar les lleixes de treball i sala de neteja.

Firma de l'operador: _____

12. EXTRACCIÓ DEL GRANULAT DE L'ESTUFA

Anoteu les dades del procés d'assecat:

- Temperatura al final assecat: ____ °C Hora: _____ Data: ____/____/____
- Temps assecat real: _____ h

Determineu la humitat residual del granulat: _____% en una mostra de 5-10 g (ha d'ésser <2%).

Retireu de l'estufa el granulat sec obtingut a la fase 10 i peseu-lo.

- Pes total: _____ Tara: vegeu la fase 9: _____
- Pes del granulat sec: _____ g Pes teòric del granulat sec (100%)= 780 g
- Rendiment: _____%

Observacions: _____

En cas d'abocament netegeu l'estufa.

13. GRANULACIÓ SECA

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta
- Paper de filtre correcte incorrecte
- Granuladora de secs BONALS correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Malla d'1 mm correcta incorrecta núm. codi malla: _____

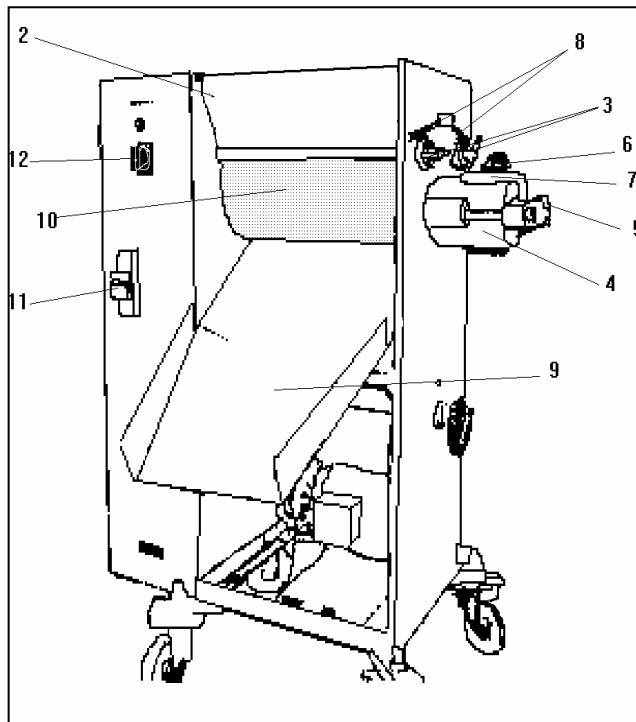


Figura 6: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Verifiqueu la neteja de la granuladora oscil·lant BONALS (FUN012), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 6 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Tamiseu el granulat sec per la granuladora oscil·lant J. BONALS amb tamís de malla 1 mm.
2. Col·loqueu una safata d'acer inoxidable amb paper sota el tamís per recollir el producte granulat.

Firma de l'operador: _____

3. Netegeu l'equip segons FUN12.

Incidències/Accions dutes a terme:

14. TAMISACIÓ

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Tapa/protector lateral inox. | <input type="checkbox"/> correcta/e | <input type="checkbox"/> incorrecta/e | |
| • Tamisadora ERWEKA-400 | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm codi equip: _____ |
| • Primeres matèries | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm bosses: _____ |
| • Malla de 0,40 mm | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |

Verifiqueu la neteja de la tamisadora oscil·lant ERWEKA-400 (FUN005), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 7 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

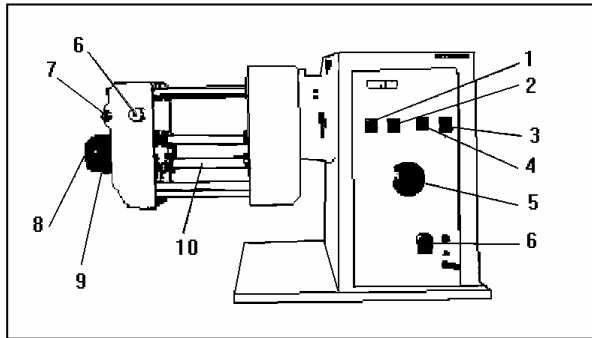


Figura 7: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

1. Recolliu les primeres matèries pesades a la fase 3.2 i comproveu que no han estat manipulades.
2. Tamiseu les primeres matèries pesades a la fase 3.2 per un tamís de llum de malla 0,40 mm, 40 ASTM. Tamiseu respectant l'ordre següent:

- Midó de blat de moro 120 g
- Talc 24 g
- Estearat de magnesi 6 g
- Avicel PH 101 120 g

3. Col·loqueu una tapa (feu servir un dels protectors laterals metàl·lics) en la tamisadora per evitar la sortida excessiva de pols.
4. Recolliu el tamisat sobre una safata d'acer inoxidable amb paper de filtre.
5. Netegeu l'equip segons **FUN005**.

Incidències/Accions dutes a terme:

15. MESCLA FINAL

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Rellotge o cronòmetre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Mescladora en V | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Tamisats fases 14 i 13 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la mescladora en "V" LLEAL (**FUN011**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 8 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat. Atenció al moviment del bombo en V per evitar possibles accidents.

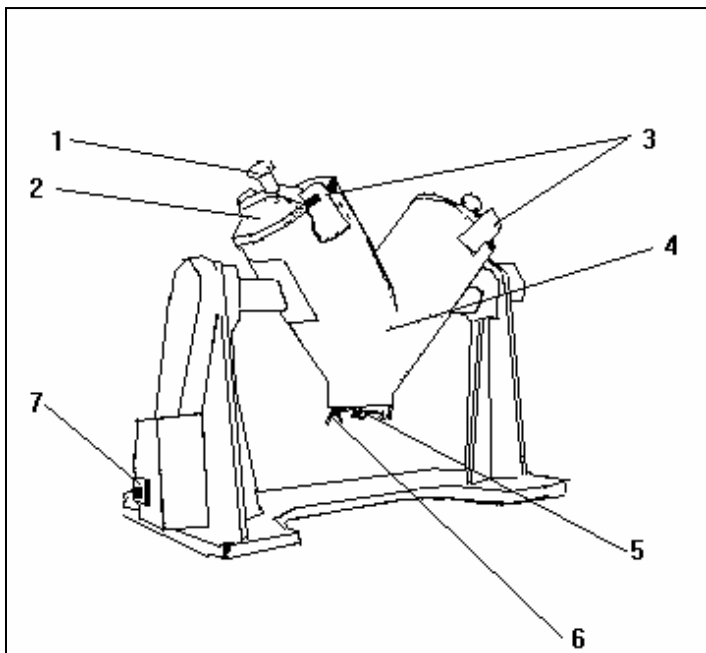


Figura 8: Adjunteu aquí l'etiqueta de net.

1. Assegureu-vos del correcte tancament de la part inferior (5) de la mescladora en V abans d'introduir-hi els següents components:
 - Granulat obtingut a la fase 13
 - Substàncies tamisades a la fase 14
2. Tanqueu la mescladora i comproveu que totes les seves portes estiguin tancades correctament (superiors 2 i inferiors 5).
3. Connecteu la mescladora en V (7).
4. Mescleu durant **15 minuts**.
Hora inici _____ Hora final _____
5. Tareu bossa + bidó: _____ g
6. Recolliu el material sobre una bossa i bidó.

PRECAUCIONS A TENIR EN COMPTE: Per buidar el bombo col·loqueu-lo en posició vertical (forma de V) i descargoleu **primer el cargol del costat esquerre (6)** (el que queda més a prop dels comandaments (7)) **sense treure'l del tot**, a continuació el del costat dret i llavors obriu la porta inferior (5) girant-la cap a un costat. Seguidament obriu una de les tapes superiors (2) del bombo per facilitar-ne el seu buidat.

Incidències/Accions dutes a terme:

CONTROL DE PROCÉS: Peseu la mescla total obtinguda i calculeu el rendiment:

➤ Tara bossa + bidó: _____ g Pes total: _____ g Pes real: _____ g

➤ **Pes teòric: 1050 g** **Límits de control procés⁽²⁾: 1102 - 997 g**

➤ Rendiment: _____ %

DATA : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

Traslladeu el granulat a la sala de compressió.

Netegeu segons PNT corresponent (FUN011) o etiqueteu com a pendent de neteja.

16. COMPRESSIÓ

⁽²⁾ NOTA: Si s'ultrapassés aquest marge, s'haurà de notificar immediatament al responsable de Fabricació.

Verificacions prèvies: verifiqueu disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| • Safata plàstic | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Lliurador | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Màquina de comprimir | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Granulat de la fase 15 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |
| • Punxons | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm. codi: _____ |
| • Tornavís | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Clau anglesa | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Clau de tub | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |

Verifiqueu la neteja de la màquina de comprimir excèntrica BONALS (FUN002), adjunteu l'etiqueta de net sobre la figura 9 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.



Figura 9: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net. responsable.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR:

Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Verifiqueu: punxons biconvexos de 9 mm.
2. Reguleu els paràmetres de massa i duresa manualment, abans de connectar la màquina en mode automàtic. El pes de comprimit teòric és de 350 mg i duresa > de 60 N⁽³⁾
3. Hora inici de compressió automàtica: _____
4. Hora final de compressió automàtica: _____
5. Netegeu segons PNT corresponent (FUN002).

PRECAUCIÓ DE SEGURETAT: Abans de connectar la màquina en automàtic, observeu que no hi ha ningú excessivament a prop i que les portes protectores estan tancades per evitar possibles accidents.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

⁽³⁾ Si s'ultrapassessin els límits pareu i aviseu el

CONTROLS EN PROCÉS: Un cop la màquina es troba en procés automàtic, efectueu els següents controls:

- **Massa:** Preneu 20 comprimits cada 10 minuts. Peseu-los individualment, calculeu la mitjana i la desviació estàndard (s_{n-1}) i anoteu-los al full de control. Feu la representació gràfica.



COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: ___ - _____

DATA CADUCITAT: ___/___/___

Redactat: E.García/R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg. 14 de 16

Límits: RFE ± 5% 367,5 mg - 332,5 mg⁽⁴⁾

Balança (3 dígits) núm. equip: _____ calibrada no calibrada
 anivellada no anivellada

- **Dimensions:** De la mostra anterior realitzeu la mesura de l'alçada i del diàmetre. Calculeu les mitjanes i les desviacions estàndard i anoteu-les al full de control.

Peu de rei: tipus: _____ correcte incorrecte

- **Duresa:** De la mostra anterior realitzeu el control de duresa. Calculeu la duresa mitjana (m) i la desviació estàndard (s_{n-1}) i anoteu-les al full de control. Límits: >60 N⁽⁴⁾. Feu la representació gràfica.

Duròmetre: tipus: _____ correcte incorrecte

TEMPS	CONTROL	PESOS INDIVIDUALS					MITJAN A	s_{n-1}	FIRMA
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								

DATA : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

⁽⁴⁾ Si s'ultrapassessin els límits pareu i aviseu el responsable.

ANEXO 2: GUÍA DE FABRICACIÓN EDICIÓN VIGENTE (3ª)

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __-____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 1 de 16

RECORDA

1. Les NCF (Normes de Correcta Fabricació o Good Manufacturing Practices) són d'obligat compliment.
2. Omple la Guia de Fabricació al seu moment.
3. Comprova els valors dels controls en procés: han d'estar dins dels límits establerts; en cas contrari, **consulta** amb el responsable de Fabricació.
4. Les normes d'Higiene i Seguretat **obligatòries (HIS001, HIS003)** que cal respectar són:
 - General: Desprèn-te de polseres, collarets, anells i altres objectes personals que puguin provocar accidents amb la maquinària.
 - Vestuari operadors: Bata cordada, còfia i polaines o sabates d'ús exclusiu per a l'SDM.
 - Manipulació de productes: Fes servir ulleres de seguretat, guants i màscara (o cobrebarba en cas necessari).
5. **Compleix les normes establertes, no només perquè la llei ho disposa, sinó perquè en fer-ho estàs contribuint decisivament a la qualitat del medicament.**

GENERALITATS PROCÉS DE FABRICACIÓ

Compressió prèvia granulació per via humida aquosa.

Tamany de lot: 1050 g (3.000 comprimits).

Comprimits de paracetamol biconvexos de 350 mg de pes teòric per unitat i 9 mm de diàmetre.

DATA DE CADUCITAT: Sumeu a la data de fabricació (mes i any) l'any de validesa del producte.

1. FÓRMULA PATRÓ**NÚM. CODI PER COMPRIMIT PER LOT**

Paracetamol	-	150 mg	450,0 g
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	95	100 mg	300,0 g
Midó de blat de moro*	97	90 mg *	270,0 g
Talc Venècia 00000	19	8 mg	24,0 g
Estearat de magnesi	96	2 mg	6,0 g

* El midó de blat de moro es destinarà a:

40 mg disgregant intragranular

40 mg disgregant extragranular

10 mg per a engrut de midó (solució aglutinant)

Substàncies auxiliars

Aigua purificada	-		
Etanol	442		

2. SORTIDA DE LES PRIMERES MATÈRIES DEL MAGATZEM SDM

Localitzeu les primeres matèries al magatzem (**PNT: GEN004**), anoteu el proveïdor i el número de lot de les primeres matèries. En cas d'anomalies indiqueu-les a l'apartat d'observacions.

NOM O SINÒNIM	UBICACIÓ AL	PROVEÏDOR	NÚM. LOT	OBSERVACIONS
---------------	-------------	-----------	----------	--------------

Vist i Plau Cap de Secció

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: ___ - _____

DATA CADUCITAT: ___/___/___

Redactat: E.García/R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg. 2 de 16

	MAGATZEM			
Paracetamol	Armari PA			
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	8B			
Midó de blat de moro	8B			
Talc Venècia 00000	8B			
Estearat de magnesi	8B			

Firma de l'operador de magatzem PM: _____ Data sortida PM: ___/___/___

3. PESADA DE LES PRIMERES MATÈRIESEs durà a terme a la sala de pesades segons norma general **PRO001**.**PRECAUCIONS DE SEGURETAT GENERALS:** Utilitzeu ulleres de seguretat, guants i màscara. Consulteu les precaucions particulars a observar a les fitxes de pesada de cada primera matèria.

- Inspecció àrea de pesada adequada inadequada
- Taula de treball adequada inadequada
- Utensilis (lliurador, espàtula...) adequats inadequats
- Balances calibrades no calibrades
- Bosses de plàstic disponibles no disponibles
- Etiquetes disponibles no disponibles

Incidències/Accions dutes a terme:.....

.....

3.1. Substàncies que intervenen en la primera fase del procés

Feu servir bosses de plàstic prèviament tarades i identificades amb el nom i pes de la substància pesada.

Els 30 g de midó per fer l'engrut s'han de pesar a una càpsula de porcellana o bossa petita.

Balança utilitzada: núm. codi: _____ anivellada no anivellada

NOM O SINÒNIM	PES teòric	TARA	PES real	FIRMA	OBSERVACIONS
Paracetamol	450 g				
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	180 g				
Midó de blat de moro	120 g				
Midó de blat de moro	30 g				

3.2. Substàncies que intervenen en la segona fase del procés

Vist i Plau Cap de Secció

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __-____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 3 de 16

L'estearat de magnesi i el talc s'han de pesar sobre càpsules de porcellana o bossa petita.

Balança utilitzada: núm. codi: _____ anivellada no anivellada

NOM O SINÒNIM	PES teòric	TARA	PES real	FIRMA	OBSERVACIONS
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	120 g				
Midó de blat de moro	120 g				
Talc Venècia 00000	24 g				
Estearat de magnesi	6 g				

Les substàncies que intervenen en la segona fase del procés (segon dia) s'endreçaran identificades (nom, lot i data) al lloc per a l'emmagatzematge de productes en procés.

Netegeu l'àrea de pesada, les balances i el material utilitzat i poseu-lo al seu lloc.

Torneu les primeres matèries al magatzem.

4. VERIFICACIÓ DE LES CONDICIONS DE TREBALL A L'ÀREA DE FABRICACIÓ

- Neteja sala granulació (sòl, lleixes,...) correcta incorrecta
- Renovació aire activada correcta incorrecta
- Extracció activada correcta incorrecta
- Primeres matèries (4 bosses etiquetades) correctes incorrectes

Incidències/Accions dutes a terme:.....

.....

.....

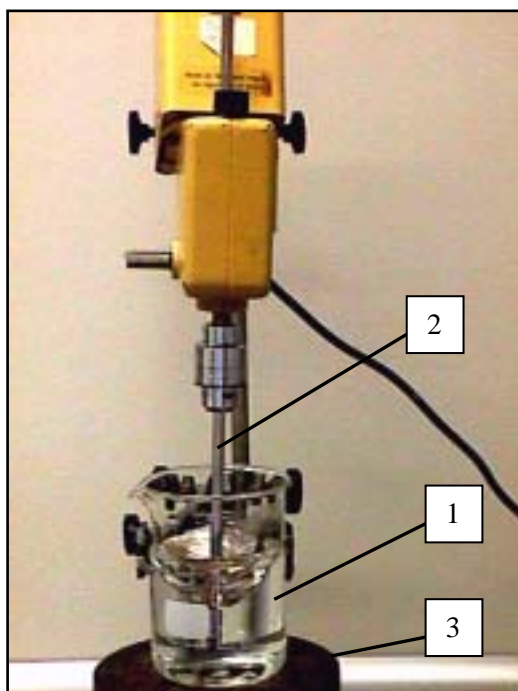
5. PREPARACIÓ DE LA SOLUCIÓ AGLUTINANT (SOLUCIÓ D'ENGRUT DE MIDÓ 6%)

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Agitador mecànic d'àncora Schott correcte incorrecte
- Aigua desionitzada correcta incorrecta núm. control: _____
- Calefactor correcte incorrecte
- Espàtula petita correcta incorrecta
- Midó de blat de moro 30g correcte incorrecte
- Provena de plàstic de 500 ml correcta incorrecta
- Termòmetre correcte incorrecte
- Vas precipitats 1.000 ml correcte incorrecte

Verifiqueu la neteja de l'agitador d'àncora SCHOTT RM 144 (**FUN003**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 1 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

Vist i Plau Cap de Secció



1. Agafeu 500 ml d'aigua desionitzada (de xarxa) en proveta de plàstic i aboqueu-los dins d'un vas de precipitats de 1.000 ml.
2. Poseu el vas (1) a l'agitador Schott RM 144 proveït amb vareta d'àncora (velocitat agitació: 0,3 x 100 rpm (2)) i procediu a afegir lentament els 30 g de midó de blat de moro pesats a la fase 3 amb una espàtula sense detenir l'agitació.
Temps emprat en afegir el midó de blat de moro: _____
3. Poseu a escalfar a 80° C (comproveu temperatura amb termòmetre) fins a la formació de l'engrut, evitant la formació de grumolls, mitjançant agitació.
4. Retireu el vas del calefactor (3) i deixeu-lo refredar sense detenir l'agitació, fins a aconseguir una temperatura de 40° C (s'ha de mantenir la consistència líquida del mucíl·lag).
5. Netegeu l'equip segons **NET003** o etiqueteu-lo com a PENDENT DE NETEJA.

Figura 1: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

6. TAMISAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Tapa/protector lateral inox. | <input type="checkbox"/> correcta/e | <input type="checkbox"/> incorrecta/e | |
| • Tamisadora Erweka-400 | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Primeres matèries | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la tamisadora oscil·lant ERWEKA-400 (**FUN005**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 2 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

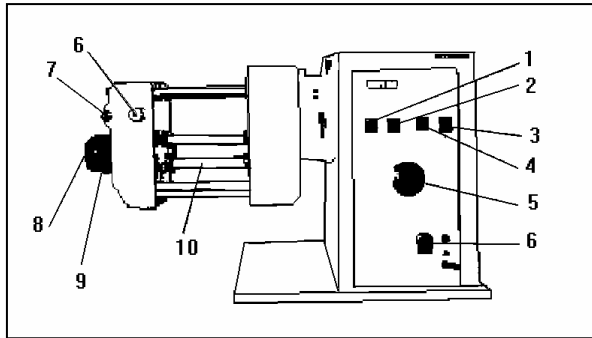


Figura 2: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Passeu per la tamisadora oscil·lant ERWEKA AR-400 (llum de malla 0,4 mm, 40 ASTM) les següents substàncies en l'ordre que s'indica:

- Paracetamol 450 g
- Midó de blat de moro 120 g
- Avicel PH 101 180 g

Codi tamís: _____ Velocitat: _____

Firma operador: _____

2. Col·loqueu una tapa (feu servir un dels protectors metàl·lics laterals) sobre la tamisadora per evitar la sortida de pols.
3. Recolliu el tamisat sobre una safata d'acer inoxidable amb paper de filtre.
4. Netegeu l'equip segons **FUN005** o etiqüeteu-lo com a pendent de neteja.

Incidències/Accions dutes a terme:

7. MESCLAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta tara: _____ g
- Bossa plàstic correcta incorrecta tara: _____ g
- Rellotge o cronòmetre correcte incorrecte
- Mescladora en V correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Tamisat de la fase 6 correcte incorrecte núm. bosses: _____

Verifiqueu la neteja de la mescladora en "V" LLEAL (**FUN011**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 3 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

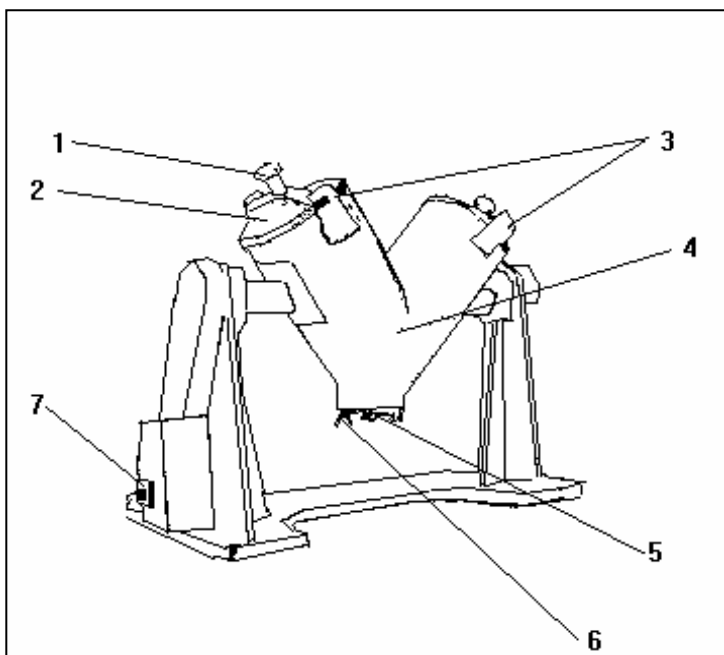


Figura 3: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net

1. Atenció al moviment del bombo per evitar possibles accidents.
2. Assegureu-vos que la part inferior (5) de la mescladora en V està tancada correctament abans d'introduir les substàncies tamisades en la fase 6.
3. Tanqueu la mescladora i verifiqueu el correcte tancament de totes les seves comportes (superiors i inferiors). Connecteu la mescladora en V.
4. Barregeu durant **10 minuts**.
Hora inici _____ Hora final _____
5. Tareu safata + bossa plàstic: _____ g

Operador: _____

Recolliu el material.

6. Netegeu la mescladora segons el PNT (FUN011) o etiqueteu-la com a PENDENT DE NETEJA

PRECAUCIONS A TENIR EN COMPTE: Per buidar el bombo col·loqueu-lo en posició vertical (forma de V) i descargoleu **primer el cargol del costat esquerre (6)** (el que queda més a prop dels comandaments (7)) **sense treure'l del tot**, a continuació el del costat dret i llavors obriu la porta inferior (5) girant-la cap a un costat. Seguidament obriu una de les tapes superiors (2) del bombo per facilitar-ne el seu buidat.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

CONTROL DE PROCÉS: Peseu la mescla total obtinguda i calculeu el rendiment:

➤ Pes total: _____ g Tara: _____ g Pes real (pes total – tara): _____ g

➤ **Pes teòric: 750 g** **Límits de control procés⁽¹⁾: 787g - 712 g**

➤ Rendiment: _____ %

Data : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

8. AMASSAT

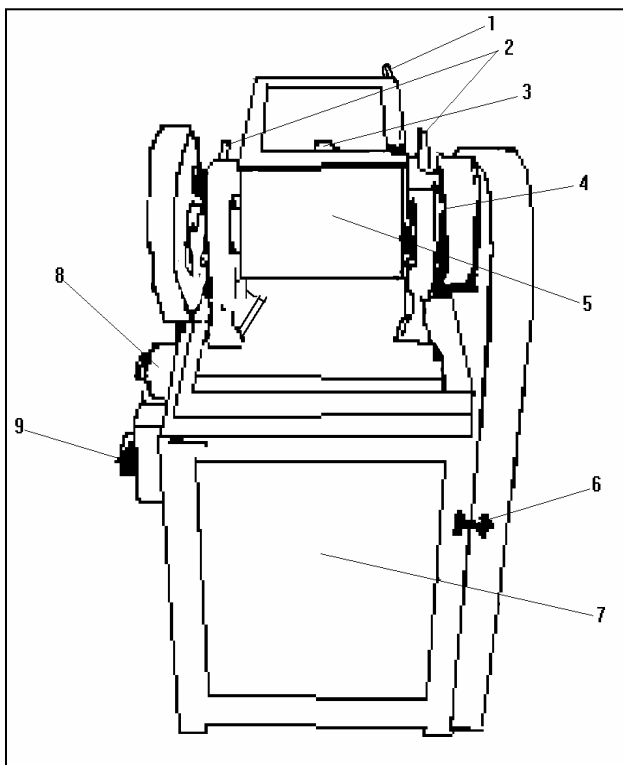
⁽¹⁾ NOTA: Si s'ultrapassés aquest marge, s'haurà de notificar immediatament al responsable de Fabricació.

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Espàtula de plàstic correcta incorrecta
- Amassadora doble sigma correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Aspecte engrut de midó correcte incorrecte

Verifiqueu la neteja de l'amassadora doble sigma TURU (**FUN013**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 4 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme:

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.



1. Introduïu la barreja homogènia obtinguda a la fase 7 dins la màquina mescladora-amassadora en doble sigma Turu i connecteu-la (9).
2. Afegiu-hi la dispersió aglutinant d'engrut de midó preparada a la fase 5 i distribuïu-la per tota la mescla per aconseguir un amassat homogeni i de consistència adequada.
3. Pareu a intervals la màquina per rascar parets i pales amb espàtula plàstica (aquesta operació és imprescindible fer-la amb la màquina parada).
4. Temps d'amassat fins a consistència desitjada (aproximadament, **30 minuts**).

Hora inici amassat _____

Hora final _____

Firma de l'operador: _____

5. Netegeu segons PNT de neteja corresponent (**FUN013**).

Figura 4: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

.....

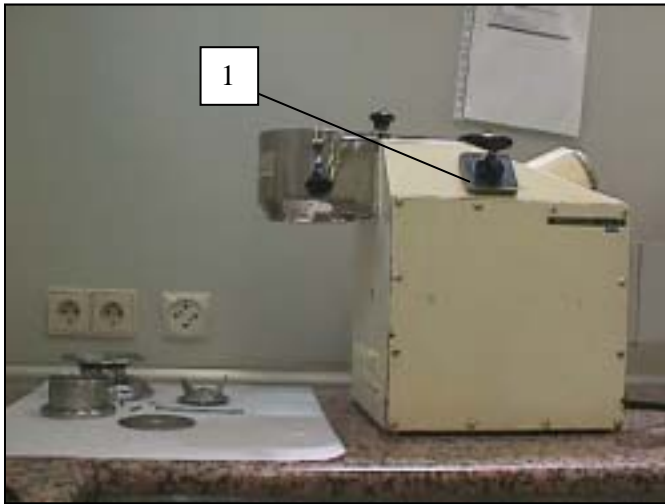
9. GRANULACIÓ HUMIDA

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta
- Paper de filtre correcte incorrecte
- Granuladora d'humits correcta incorrecta núm. codi equip: _____

Verifiqueu la neteja de la granuladora d'humits J. TURU GRAU (**FUN019**), adjunteu l'etiqueta de net a sobre de la figura 5 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme:

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.



1. Dipositeu una part de l'amassat obtingut a la fase 8 sobre la granuladora d'humits.
2. Col·loqueu una safata (prèviament tarada) amb paper de filtre sota la granuladora, per recollir el granulat.
Tara safata + paper filtre: _____ g
3. Connecteu la granuladora d'humits (1).
Tamany tamís: 2 mm.
Tamany real: _____
4. Esteneu uniformement el granulat per la superfície de la safata.
5. Netegeu l'equip segons **NET005** o etiqueteu-lo com a pendent de neteja.

Firma de l'operador: _____

Figura 5: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

10. ASSECAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Estufa SELECTA correcta incorrecta

1. Comproveu que no hi ha altres productes incompatibles a l'estufa SELECTA. Indiqueu producte: _____
2. Identifiqueu la safata amb l'etiqueta amb el nom del producte, número de lot i torn de pràctiques.
3. Col·loqueu la safata amb el granulat a l'estufa d'assecat (**FUN023**), a la temperatura de **40° C**.
Manteniu-lo durant **18-24 hores**.
Temperatura a l'inici assecat: ____ °C Hora: _____ Data: ___/___/___

11. NETEJA

Netegeu i assequeu la maquinària i utensilis pendents de neteja. Per netejar feu servir aigua sabonosa i paper de cel·lulosa. Apliqueu etanol amb paper de cel·lulosa a les zones en contacte amb el producte.

Etiqueteu la maquinària amb les etiquetes de neteja: omplertes, firmades pels operadors i verificades pels monitors responsables.

Tingueu en compte les precaucions especials a seguir en la neteja de cada màquina (no perdre peces petites, desconexió elèctrica de les màquines abans de procedir a la seva neteja, normes de seguretat...).

En cas necessari, procediu a netejar les lleixes de treball i sala de neteja.

Firma de l'operador: _____

12. EXTRACCIÓ DEL GRANULAT DE L'ESTUFA

Anoteu les dades del procés d'assecat:

- Temperatura al final assecat: ____ °C Hora: _____ Data: ____/____/____
- Temps assecat real: _____ h

Determineu la humitat residual del granulat: _____% en una mostra de 5-10 g (ha d'ésser <2%).

Retireu de l'estufa el granulat sec obtingut a la fase 10 i peseu-lo.

- Pes total: _____ Tara: vegeu la fase 9: _____
- Pes del granulat sec: _____ g Pes teòric del granulat sec (100%)= 780 g
- Rendiment: _____%

Observacions: _____

En cas d'abocament netegeu l'estufa.

13. GRANULACIÓ SECA

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta
- Paper de filtre correcte incorrecte
- Granuladora de secs BONALS correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Malla d'1 mm correcta incorrecta núm. codi malla: _____

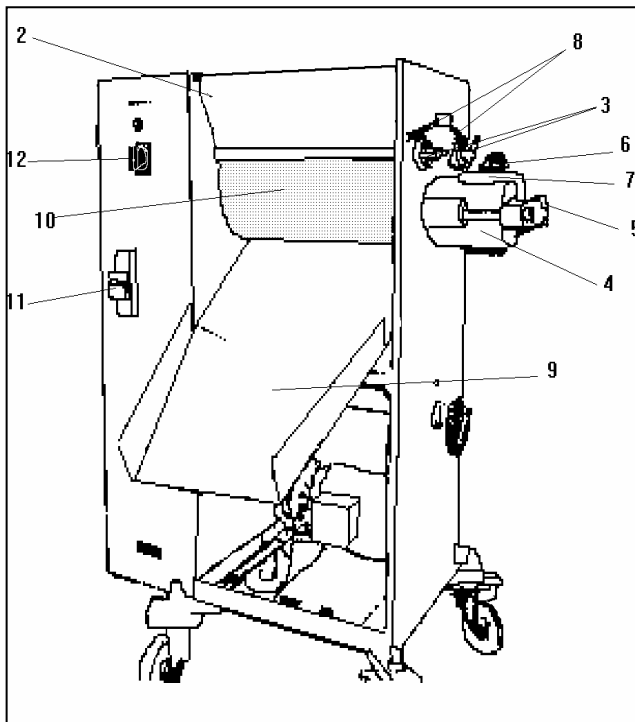


Figura 6: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Verifiqueu la neteja de la granuladora oscil·lant BONALS (FUN012), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 6 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Tamiseu el granulat sec per la granuladora oscil·lant J. BONALS amb tamís de malla 1 mm.
2. Col·loqueu una safata d'acer inoxidable amb paper sota el tamís per recollir el producte granulat.

Firma de l'operador: _____

3. Netegeu l'equip segons FUN12.

Incidències/Accions dutes a terme:

14. TAMISACIÓ

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Tapa/protector lateral inox. | <input type="checkbox"/> correcta/e | <input type="checkbox"/> incorrecta/e | |
| • Tamisadora ERWEKA-400 | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm codi equip: _____ |
| • Primeres matèries | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm bosses: _____ |
| • Malla de 0,40 mm | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |

Verifiqueu la neteja de la tamisadora oscil·lant ERWEKA-400 (FUN005), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 7 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

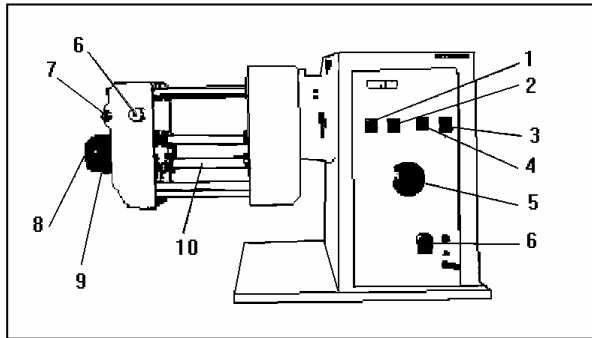


Figura 7: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

1. Recolliu les primeres matèries pesades a la fase 3.2 i comproveu que no han estat manipulades.
2. Tamiseu les primeres matèries pesades a la fase 3.2 per un tamís de llum de malla 0,40 mm, 40 ASTM. Tamiseu respectant l'ordre següent:

- Midó de blat de moro 120 g
- Talc 24 g
- Estearat de magnesi 6 g
- Avicel PH 101 120 g

3. Col·loqueu una tapa (feu servir un dels protectors laterals metàl·lics) en la tamisadora per evitar la sortida excessiva de pols.
4. Recolliu el tamisat sobre una safata d'acer inoxidable amb paper de filtre.
5. Netegeu l'equip segons **FUN005**.

Incidències/Accions dutes a terme:

15. MESCLA FINAL

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Rellotge o cronòmetre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Mescladora en V | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Tamisats fases 14 i 13 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la mescladora en "V" LLEAL (**FUN011**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 8 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat. Atenció al moviment del bombo en V per evitar possibles accidents.

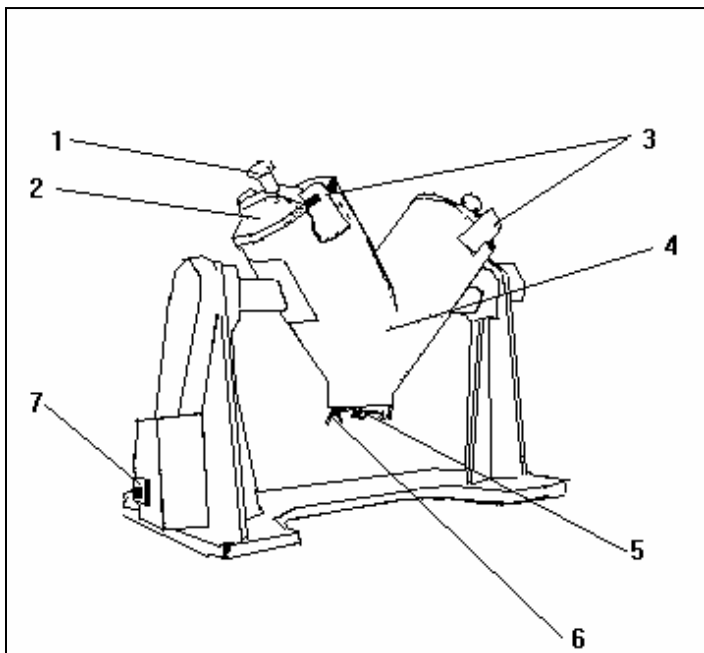


Figura 8: Adjunteu aquí l'etiqueta de net.

1. Assegureu-vos del correcte tancament de la part inferior (5) de la mescladora en V abans d'introduir-hi els següents components:
 - Granulat obtingut a la fase 13
 - Substàncies tamisades a la fase 14
2. Tanqueu la mescladora i comproveu que totes les seves portes estiguin tancades correctament (superiors 2 i inferiors 5).
3. Connecteu la mescladora en V (7).
4. Mescleu durant **15 minuts**.
Hora inici _____ Hora final _____
5. Tareu bossa + bidó: _____ g
6. Recolliu el material sobre una bossa i bidó.

PRECAUCIONS A TENIR EN COMPTE: Per buidar el bombo col·loqueu-lo en posició vertical (forma de V) i descargoleu **primer el cargol del costat esquerre (6)** (el que queda més a prop dels comandaments (7)) **sense treure'l del tot**, a continuació el del costat dret i llavors obriu la porta inferior (5) girant-la cap a un costat. Seguidament obriu una de les tapes superiors (2) del bombo per facilitar-ne el seu buidat.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

.....

CONTROL DE PROCÉS: Peseu la mescla total obtinguda i calculeu el rendiment:

- Tara bossa + bidó: _____ g Pes total: _____ g Pes real: _____ g
- **Pes teòric: 1050 g** **Límits de control procés⁽²⁾: 1102 - 997 g**
- Rendiment: _____ %

DATA : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

Traslladeu el granulat a la sala de compressió.

Netegeu segons PNT corresponent (FUN011) o etiqueteu com a pendent de neteja.

16. COMPRESSIÓ

⁽²⁾ NOTA: Si s'ultrapassés aquest marge, s'haurà de notificar immediatament al responsable de Fabricació.

Verificacions prèvies: verifiqueu disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| • Safata plàstic | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Lliurador | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Màquina de comprimir | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Granulat de la fase 15 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |
| • Punxons | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm. codi: _____ |
| • Tornavís | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Clau anglesa | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Clau de tub | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |

Verifiqueu la neteja de la màquina de comprimir excèntrica BONALS (FUN002), adjunteu l'etiqueta de net sobre la figura 9 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.



Figura 9: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net. responsable.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR:

Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Verifiqueu: punxons biconvexos de 9 mm.
2. Reguleu els paràmetres de massa i duresa manualment, abans de connectar la màquina en mode automàtic. El pes de comprimit teòric és de 350 mg i duresa > de 60 N⁽³⁾
3. Hora inici de compressió automàtica: _____
4. Hora final de compressió automàtica: _____
5. Netegeu segons PNT corresponent (FUN002).

PRECAUCIÓ DE SEGURETAT: Abans de connectar la màquina en automàtic, observeu que no hi ha ningú excessivament a prop i que les portes protectores estan tancades per evitar possibles accidents.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

⁽³⁾ Si s'ultrapassessin els límits pareu i aviseu el

CONTROLS EN PROCÉS: Un cop la màquina es troba en procés automàtic, efectueu els següents controls:

- **Massa:** Preneu 20 comprimits cada 10 minuts. Peseu-los individualment, calculeu la mitjana i la desviació estàndard (s_{n-1}) i anoteu-los al full de control. Feu la representació gràfica.



COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: ___ - _____

DATA CADUCITAT: ___/___/___

Redactat: E.García/R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg. 14 de 16

Límits: RFE ± 5% 367,5 mg - 332,5 mg⁽⁴⁾

Balança (3 dígits) núm. equip: _____ calibrada no calibrada
 anivellada no anivellada

- **Dimensions:** De la mostra anterior realitzeu la mesura de l'alçada i del diàmetre. Calculeu les mitjanes i les desviacions estàndard i anoteu-les al full de control.

Peu de rei: tipus: _____ correcte incorrecte

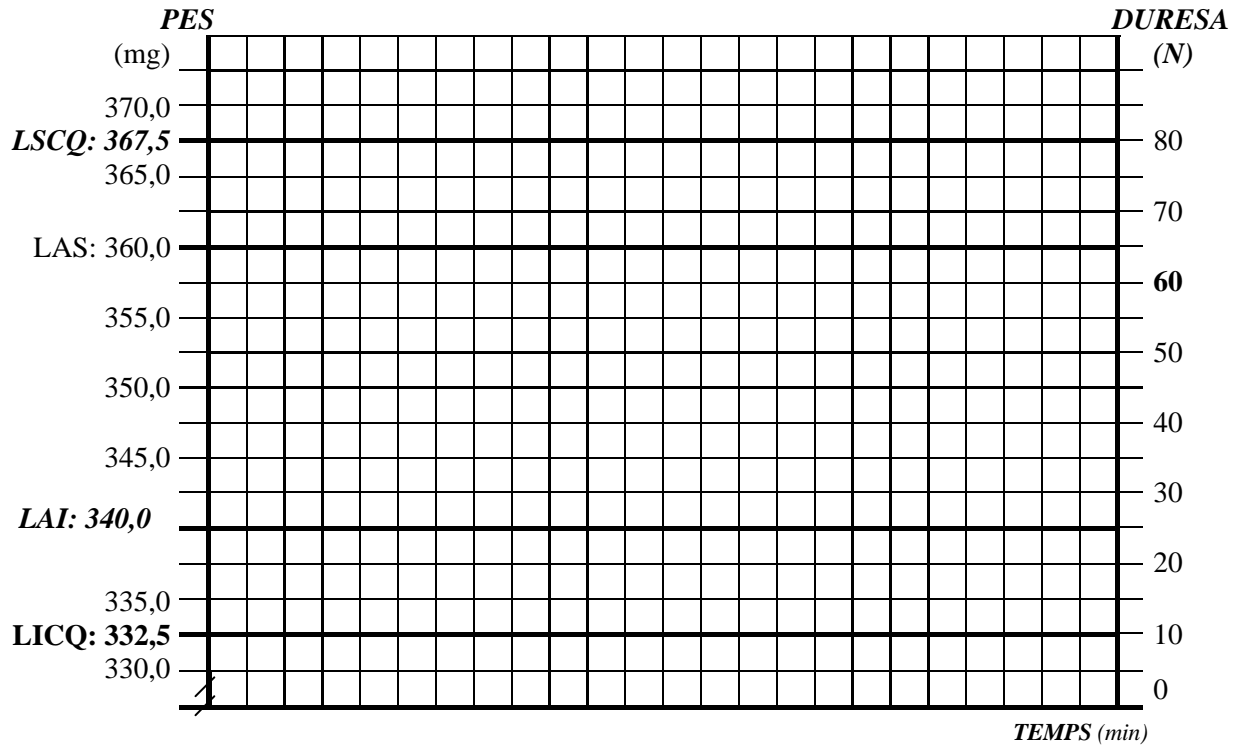
- **Duresa:** De la mostra anterior realitzeu el control de duresa. Calculeu la duresa mitjana (m) i la desviació estàndard (s_{n-1}) i anoteu-les al full de control. Límits: >60 N⁽⁴⁾. Feu la representació gràfica.

Duròmetre: tipus: _____ correcte incorrecte

TEMPS	CONTROL	PESOS INDIVIDUALS					MITJAN A	s_{n-1}	FIRMA
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								
	PES								
	ALÇADA								
	DIÀMETRE								
	DURESA								

DATA : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

⁽⁴⁾ Si s'ultrapassessin els límits pareu i aviseu el responsable.



LAS = Límit d'alerta de Control Superior	LSCQ = Límit Superior de Control de Qualitat
LAI = Límit d'alerta de Control Inferior	LICQ = Límit Inferior de Control de Qualitat

- **Disgregació:** Realitzeu l'assaig de disgregació d'una mostra de 6 comprimits i anoteu el temps de disgregació.

Disgregador: tipus: _____ correcte incorrecte núm. codi: _____

Temps de disgregació: _____

Observacions:.....

.....

Netegeu els equips segons el PNT corresponent o etiqueteu-los com a PENDENTS DE NETEJA

17. LLIURAMENT DE MOSTRES A CONTROL DE QUALITAT

1. Identifiqueu les mostres per a control: número de lot, producte, data de caducitat, farmacèutic responsable (monitor), torn de pràctiques.
2. Adjunteu una etiqueta de mostra degudament omplerta (núm. lot⁽⁵⁾, data de fabricació i de caducitat) a la guia o escriviu directament les dades que falten a la que hi ha a la guia.

⁽⁵⁾ El número de lot serà: la lletra corresponent a l'any de fabricació + el número del vostre grup de pràctiques + **M** (grups matins) o **T** (grups de tardes).

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL



CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: ___ - _____

DATA CADUCITAT: ___/___/___

Redactat: E.García/R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg. 16 de 16

LABORATORI DE FARMÀCIA GALÈNICA	
COMPRIMITS PARACETAMOL INFANTIL	
Paracetamol 150 g	Midó de blat de moro
Talc	Estearat de magnesi
Avicel PH 101	
VIA ORAL	
DATA: ___/___/___	PRODUCTE EN QUARANTENA
Núm. LOT: _____	NO APTÉ PER AL CONSUM
DATA CADUCITAT: ___/___/___	

Responsable del mostreig: _____ Data lliurament: ___/___/___

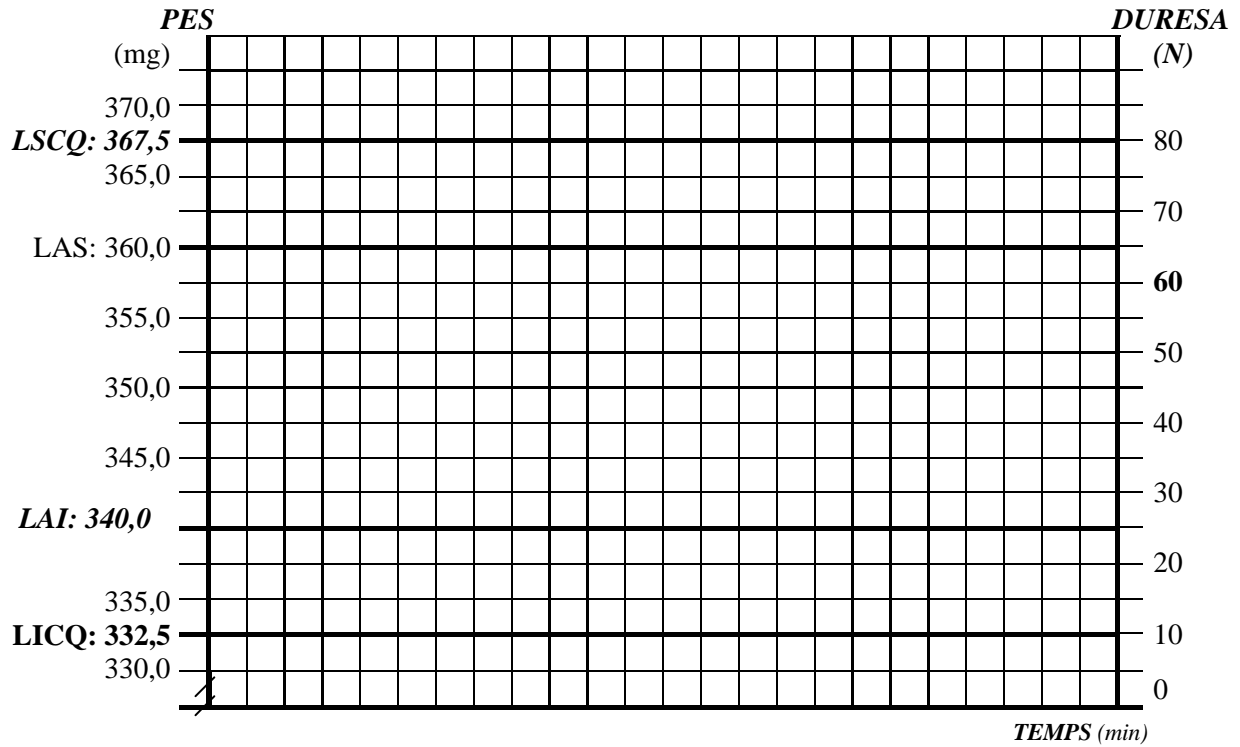
18. RENDIMENT SEMIELABORAT

Calculeu el rendiment obtingut per al lot. Per fer-ho, peseu la quantitat total de comprimits elaborats i calculeu el nombre de comprimits.

Pes teòric comprimit: 350 mg

.....

Traslledeu el semielaborat (comprimits a lleure) en bossa de plàstic i bidó, perfectament identificats (producte, núm. lot, data, torn de pràctiques) al magatzem de productes en procés, fins a obtenir el resultat de Control de Qualitat i el llançament de l'ordre de condicionament



LAS = Límit d'alerta de Control Superior	LSCQ = Límit Superior de Control de Qualitat
LAI = Límit d'alerta de Control Inferior	LICQ = Límit Inferior de Control de Qualitat

- **Disgregació:** Realitzeu l'assaig de disgregació d'una mostra de 6 comprimits i anoteu el temps de disgregació.

Disgregador: tipus: _____ correcte incorrecte núm. codi: _____

Temps de disgregació: _____

Observacions:.....

.....

Netegeu els equips segons el PNT corresponent o etiqueteu-los com a PENDENTS DE NETEJA

17. LLIURAMENT DE MOSTRES A CONTROL DE QUALITAT

1. Identifiqueu les mostres per a control: número de lot, producte, data de caducitat, farmacèutic responsable (monitor), torn de pràctiques.
2. Adjunteu una etiqueta de mostra degudament omplerta (núm. lot⁽⁵⁾, data de fabricació i de caducitat) a la guia o escriviu directament les dades que falten a la que hi ha a la guia.

⁽⁵⁾ El número de lot serà: la lletra corresponent a l'any de fabricació + el número del vostre grup de pràctiques + **M** (grups matins) o **T** (grups de tardes).

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL



CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: ___ - _____

DATA CADUCITAT: ___/___/___

Redactat: E.García/R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg. 16 de 16

LABORATORI DE FARMÀCIA GALÈNICA	
COMPRIMITS PARACETAMOL INFANTIL	
Paracetamol 150 g	Midó de blat de moro
Talc	Estearat de magnesi
Avicel PH 101	
VIA ORAL	
DATA: ___/___/___	PRODUCTE EN QUARANTENA
Núm. LOT: _____	NO APTÉ PER AL CONSUM
DATA CADUCITAT: ___/___/___	

Responsable del mostreig: _____ Data lliurament: ___/___/___

18. RENDIMENT SEMIELABORAT

Calculeu el rendiment obtingut per al lot. Per fer-ho, peseu la quantitat total de comprimits elaborats i calculeu el nombre de comprimits.

Pes teòric comprimit: 350 mg

.....

Trasladeu el semielaborat (comprimits a lleure) en bossa de plàstic i bidó, perfectament identificats (producte, núm. lot, data, torn de pràctiques) al magatzem de productes en procés, fins a obtenir el resultat de Control de Qualitat i el llançament de l'ordre de condicionament

ANEXO 3: GUÍA DE FABRICACIÓN PROPUESTA DE 4ª EDICIÓN.

RECORDA

1. Les NCF (Normes de Correcta Fabricació o Good Manufacturing Practices) són d'obligat compliment.
2. Omple la Guia de Fabricació al seu moment.
3. Comprova els valors dels controls en procés: han d'estar dins dels límits establerts; en cas contrari, **consulta** amb el responsable de Fabricació.
4. Les normes d'Higiene i Seguretat **obligatòries (HIS001, HIS003)** que cal respectar són:
 - **General:** Desprèn-te de polseres, collarets, anells i altres objectes personals que puguin provocar accidents amb la maquinària.
 - **Vestuari operadors:** Bata cordada, còfia i polaines o sabates d'ús exclusiu per a l'SDM.
 - **Manipulació de productes:** Fes servir ulleres de seguretat, guants i màscara (o cobrebarba en cas necessari).
5. **Compleix les normes establertes, no només perquè la llei ho disposa, sinó perquè en fer-ho estàs contribuint decisivament a la qualitat del medicament.**

GENERALITATS PROCÉS DE FABRICACIÓ

Compressió prèvia granulació per via humida aquosa.

Tamany de lot: 787,5 g (2250 comprimits).

Comprimits de paracetamol biconvexos de 350 mg de pes teòric per unitat i 9 mm de diàmetre.

DATA DE CADUCITAT: Sumeu a la data de fabricació (mes i any) l'any de validesa del producte.

1. FÓRMULA PATRÓ**NÚM. CODI PER COMPRIMIT PER LOT**

Paracetamol	-	150 mg	337,5 g
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	95	100 mg	225,0 g
Midó de blat de moro*	97	90 mg *	202,5 g
Talc Venècia 00000	19	8 mg	18,0 g
Estearat de magnesi	96	2 mg	4,5 g

* El midó de blat de moro es destinarà a:

40 mg disgregant intragranular

40 mg disgregant extragranular

10 mg per a engrut de midó (solució aglutinant)

Substàncies auxiliars

Aigua purificada	-		
Etanol	442		

2. SORTIDA DE LES PRIMERES MATÈRIES DEL MAGATZEM SDM

Localitzeu les primeres matèries al magatzem (PNT: GEN004), anoteu el proveïdor i el número de lot de les primeres matèries. En cas d'anomalies indiqueu-les a l'apartat d'observacions.

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __-____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 2 de 16

NOM O SINÒNIM	UBICACIÓ AL MAGATZEM	PROVEÏDOR	NÚM. LOT	OBSERVACIONS
Paracetamol	Armari PA			
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	8B			
Midó de blat de moro	8B			
Talc Venècia 00000	8B			
Estearat de magnesi	8B			

Firma de l'operador de magatzem PM: _____ Data sortida PM: __/__/__

3. PESADA DE LES PRIMERES MATÈRIESEs durà a terme a la sala de pesades segons norma general **PRO001**.**PRECAUCIONS DE SEGURETAT GENERALS:** Utilitzeu ulleres de seguretat, guants i màscara. Consulteu les precaucions particulars a observar a les fitxes de pesada de cada primera matèria.

- Inspecció àrea de pesada adequada inadequada
- Taula de treball adequada inadequada
- Utensilis (lliurador, espàtula...) adequats inadequats
- Balances calibrades no calibrades
- Bosses de plàstic disponibles no disponibles
- Etiquetes disponibles no disponibles

Incidències/Accions dutes a terme:.....

.....

3.1. Substàncies que intervenen en la primera fase del procés

Feu servir bosses de plàstic prèviament tarades i identificades amb el nom i pes de la substància pesada.

Els 30 g de midó per fer l'engrut s'han de pesar a una càpsula de porcellana o bossa petita.

Balança utilitzada: núm. codi: _____ anivellada no anivellada

NOM O SINÒNIM	PES Teòric	TARA	PES real	FIRMA	OBSERVACIONS
Paracetamol	337.5 g				
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	135 g				
Midó de blat de moro	90 g				
Midó de blat de moro	22.5 g				

Vist i Plau Cap de Secció

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __-____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 3 de 16

3.2. Substàncies que intervenen en la segona fase del procés

L'estearat de magnesi i el talc s'han de pesar sobre càpsules de porcellana o bossa petita.

Balança utilitzada: núm. codi: _____ anivellada no anivellada

NOM O SINÒNIM	PES Teòric	TARA	PES real	FIRMA	OBSERVACIONS
Cel·lulosa microcristal·lina (Avicel PH 101)	90 g				
Midó de blat de moro	90 g				
Talc Venècia 00000	18 g				
Estearat de magnesi	4.5 g				

Les substàncies que intervenen en la segona fase del procés (segon dia) s'endrecaran identificades (nom, lot i data) al lloc per a l'emmagatzematge de productes en procés.

Netegeu l'àrea de pesada, les balances i el material utilitzat i poseu-lo al seu lloc.

Torneu les primeres matèries al magatzem.

4. VERIFICACIÓ DE LES CONDICIONS DE TREBALL A L'ÀREA DE FABRICACIÓ

- Neteja sala granulació (sòl, lleixes,...) correcta incorrecta
- Renovació aire activada correcta incorrecta
- Extracció activada correcta incorrecta
- Primeres matèries (4 bosses etiquetades) correctes incorrectes

Incidències/Accions dutes a terme:.....

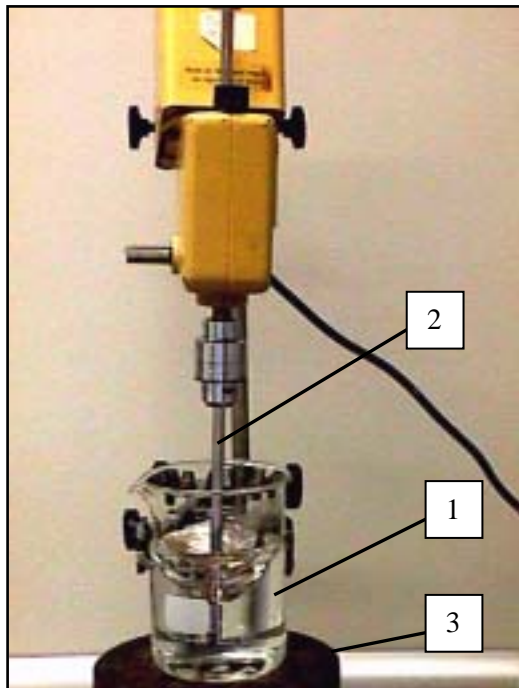
5. PREPARACIÓ DE LA SOLUCIÓ AGLUTINANT (SOLUCIÓ D'ENGRUT DE MIDÓ 6%)

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Agitador mecànic d'àncora Schott correcte incorrecte
- Aigua desionitzada correcta incorrecta núm. control: _____
- Calefactor correcte incorrecte
- Espàtula petita correcta incorrecta
- Midó de blat de moro 22.5g correcte incorrecte
- Proveta de plàstic de 500 ml correcta incorrecta
- Termòmetre correcte incorrecte
- Vas precipitats 1.000 ml correcte incorrecte

Vist i Plau Cap de Secció

Verifiqueu la neteja de l'agitador d'àncora SCHOTT RM 144 (**FUN003**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 1 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.



1. Agafeu 375 ml d'aigua desionitzada (de xarxa) en proveta de plàstic i aboqueu-los dins d'un vas de precipitats de 1.000 ml.
2. Poseu el vas (1) a l'agitador Schott RM 144 proveït amb vareta d'àncora (velocitat agitació: 0,3 x 100 rpm (2)) i procediu a afegir lentament els 30 g de midó de blat de moro pesats a la fase 3 amb una espàtula sense detenir l'agitació.
Temps emprat en afegir el midó de blat de moro: _____
3. Poseu a escalfar a 80° C (comproveu temperatura amb termòmetre) fins a la formació de l'engrut, evitant la formació de grumolls, mitjançant agitació.
4. Retireu el vas del calefactor (3) i deixeu-lo refredar sense detenir l'agitació, fins a aconseguir una temperatura de 40° C (s'ha de mantenir la consistència líquida del mucíl·lag).
5. Netegeu l'equip segons **NET003** o etiqueteu-lo com a PENDENT DE NETEJA.

Figura 1: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

6. TAMISAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Tapa/protector lateral inox. | <input type="checkbox"/> correcta/e | <input type="checkbox"/> incorrecta/e | |
| • Tamisadora Erweka-400 | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Primeres matèries | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la tamisadora oscil·lant ERWEKA-400 (**FUN005**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 2 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

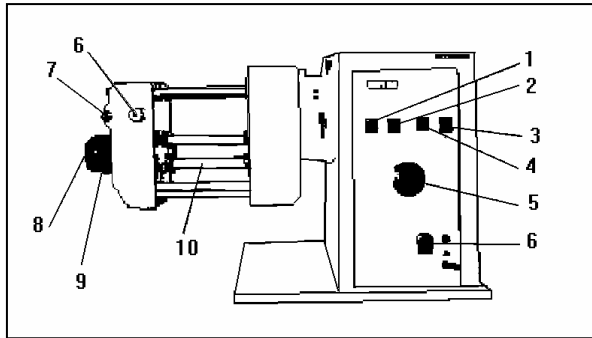


Figura 2: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR:

Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Passeu per la tamisadora oscil·lant ERWEKA AR-400 (llum de malla 0,4 mm, 40 ASTM) les següents substàncies en l'ordre que s'indica:

- Paracetamol 337.5 g
- Midó de blat de moro 90 g
- Avicel PH 101 135 g

Codi tamís: _____ Velocitat: _____

Firma operador: _____

2. Col·loqueu una tapa (feu servir un dels protectors metàl·lics laterals) sobre la tamisadora per evitar la sortida de pols.
3. Recolliu el tamisat sobre una safata d'acer inoxidable amb paper de filtre.
4. Netegeu l'equip segons **FUN005** o etiqueteu-lo com a pendent de neteja.

Incidències/Accions dutes a terme:

7. MESCLAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | tara: _____ g |
| • Bossa plàstic | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | tara: _____ g |
| • Rellotge o cronòmetre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Mescladora en V | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Tamisat de la fase 6 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la mescladora en "V" LLEAL (**FUN011**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 3 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

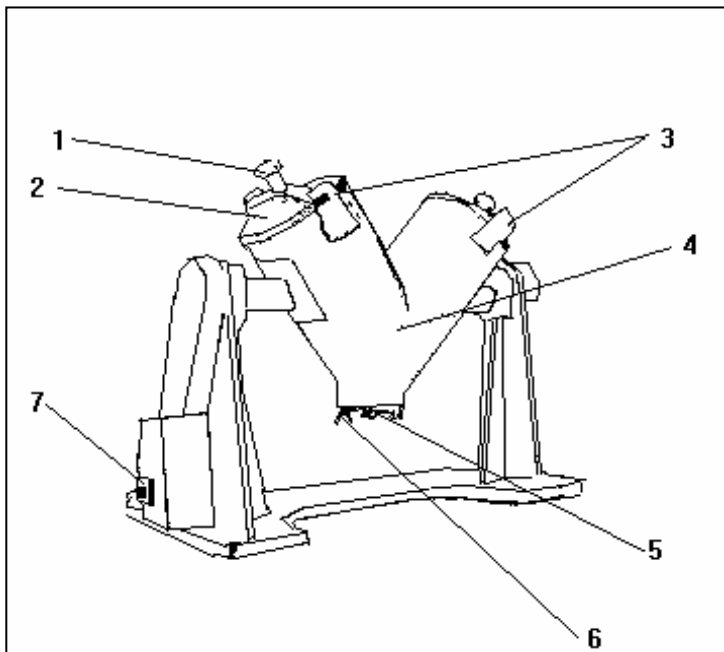


Figura 3: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net

1. Atenció al moviment del bombo per evitar possibles accidents.
2. Assegureu-vos que la part inferior (5) de la mescladora en V està tancada correctament abans d'introduir les substàncies tamisades en la fase 6.
3. Tanqueu la mescladora i verifiqueu el correcte tancament de totes les seves comportes (superiors i inferiors). Connecteu la mescladora en V.
4. Barregeu durant **10 minuts**.
Hora inici _____ Hora final _____
5. Tareu safata + bossa plàstic: _____ g

Operador: _____

Recolliu el material.

6. Netegeu la mescladora segons el PNT (**FUN011**) o etiqueteu-la com a PENDENT DE NETEJA

PRECAUCIONS A TENIR EN COMPTE: Per buidar el bombo col·loqueu-lo en posició vertical (forma de V) i descargoleu **primer el cargol del costat esquerre (6)** (el que queda més a prop dels comandaments (7)) **sense treure'l del tot**, a continuació el del costat dret i llavors obriu la porta inferior (5) girant-la cap a un costat. Seguidament obriu una de les tapes superiors (2) del bombo per facilitar-ne el seu buidat.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

CONTROL DE PROCÉS: Peseu la mescla total obtinguda i calculeu el rendiment:

➤ Pes total: _____ g Tara: _____ g Pes real (pes total – tara): _____ g

➤ **Pes teòric: 562.5 g** **Límits de control procés⁽¹⁾: 590.25g - 534 g**

➤ Rendiment: _____ %

Data : ___/___/___ Firma de l'operador: _____

8. AMASSAT

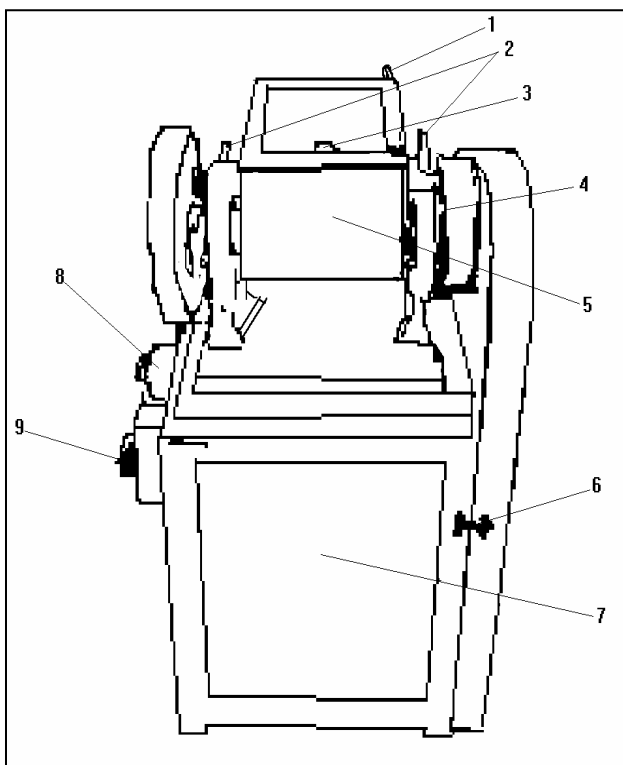
⁽¹⁾ NOTA: Si s'ultrapassés aquest marge, s'haurà de notificar immediatament al responsable de Fabricació.

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Espàtula de plàstic correcta incorrecta
- Amassadora doble sigma correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Aspecte engrut de midó correcte incorrecte

Verifiqueu la neteja de l'amassadora doble sigma TURU (**FUN013**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 4 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme:

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.



1. Introduïu la barreja homogènia obtinguda a la fase 7 dins la màquina mescladora-amassadora en doble sigma Turu i connecteu-la (9).
2. Afegiu-hi la dispersió aglutinant d'engrut de midó preparada a la fase 5 i distribuïu-la per tota la mescla per aconseguir un amassat homogeni i de consistència adequada.
3. Pareu a intervals la màquina per rascar parets i pales amb espàtula plàstica (aquesta operació és imprescindible fer-la amb la màquina parada).
4. Temps d'amassat fins a consistència desitjada (aproximadament, **20 minuts**).

Hora inici amassat _____

Hora final _____

Firma de l'operador: _____

5. Netegeu segons PNT de neteja corresponent (**FUN013**).

Figura 4: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

.....

9. GRANULACIÓ HUMIDA

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta
- Paper de filtre correcte incorrecte
- Granuladora d'humits correcta incorrecta núm. codi equip: _____

Verifiqueu la neteja de la granuladora d'humits J. TURU GRAU (**FUN019**), adjunteu l'etiqueta de net a sobre de la figura 5 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme:

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.



1. Dipositeu una part de l'amassat obtingut a la fase 8 sobre la granuladora d'humits.
2. Col·loqueu una safata (prèviament tarada) amb paper de filtre sota la granuladora, per recollir el granulat.
Tara safata + paper filtre: _____ g
3. Connecteu la granuladora d'humits (1).
Tamany tamís: 2 mm.
Tamany real: _____
4. Esteneu uniformement el granulat per la superfície de la safata.
5. Netegeu l'equip segons **NET005** o etiqueteu-lo com a pendent de neteja.

Firma de l'operador: _____

Figura 5: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

.....

10. ASSECAT

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Estufa SELECTA correcta incorrecta

1. Comproveu que no hi ha altres productes incompatibles a l'estufa SELECTA. Indiqueu producte: _____
2. Identifiqueu la safata amb l'etiqueta amb el nom del producte, número de lot i torn de pràctiques.
3. Col·loqueu la safata amb el granulat a l'estufa d'assecat (**FUN023**), a la temperatura de **40° C**.
Manteniu-lo durant **18-24 hores**.
Temperatura a l'inici assecat: ____°C Hora: _____ Data: __/__/__

11. NETEJA

Netegeu i assequeu la maquinària i utensilis pendents de neteja. Per netejar feu servir aigua sabonosa i paper de cel·lulosa. Apliqueu etanol amb paper de cel·lulosa a les zones en contacte amb el producte.

Etiqueteu la maquinària amb les etiquetes de neteja: omplertes, firmades pels operadors i verificades pels monitors responsables.

Tingueu en compte les precaucions especials a seguir en la neteja de cada màquina (no perdre peces petites, desconexió elèctrica de les màquines abans de procedir a la seva neteja, normes de seguretat...).

En cas necessari, procediu a netejar les lleixes de treball i sala de neteja.

Firma de l'operador: _____

12. EXTRACCIÓ DEL GRANULAT DE L'ESTUFA

Anoteu les dades del procés d'assecat:

- Temperatura al final assecat: ____ °C Hora: _____ Data: ____/____/____
- Temps assecat real: _____ h

Determineu la humitat residual del granulat: _____% en una mostra de 5-10 g (ha d'ésser <2%).

Retireu de l'estufa el granulat sec obtingut a la fase 10 i peseu-lo.

- Pes total: _____ Tara: vegeu la fase 9: _____
- Pes del granulat sec: _____ g Pes teòric del granulat sec (100%)= 585 g
- Rendiment: _____%

Observacions: _____

En cas d'abocament netegeu l'estufa.

13. GRANULACIÓ SECA

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- Safata inoxidable correcta incorrecta
- Paper de filtre correcte incorrecte
- Granuladora de secs BONALS correcta incorrecta núm. codi equip: _____
- Malla d'1 mm correcta incorrecta núm. codi malla: _____

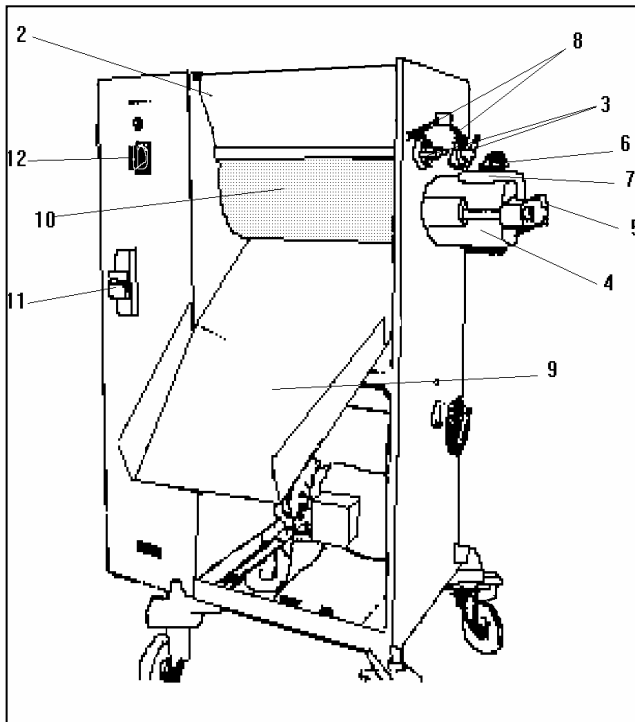


Figura 6: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

Verifiqueu la neteja de la granuladora oscil·lant BONALS (FUN012), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 6 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Tamiseu el granulat sec per la granuladora oscil·lant J. BONALS amb tamís de malla 1 mm.
2. Col·loqueu una safata d'acer inoxidable amb paper sota el tamís per recollir el producte granulat.

Firma de l'operador: _____

3. Netegeu l'equip segons FUN12.

Incidències/Accions dutes a terme:

14. TAMISACIÓ

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Tapa/protector lateral inox. | <input type="checkbox"/> correcta/e | <input type="checkbox"/> incorrecta/e | |
| • Tamisadora ERWEKA-400 | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm codi equip: _____ |
| • Primeres matèries | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm bosses: _____ |
| • Malla de 0,40 mm | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |

Verifiqueu la neteja de la tamisadora oscil·lant ERWEKA-400 (FUN005), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 7 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

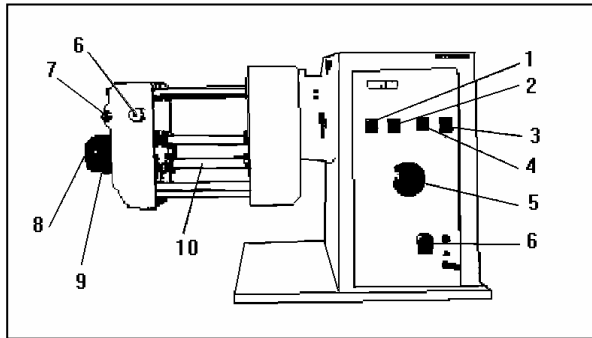


Figura 7: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net.

1. Recolliu les primeres matèries pesades a la fase 3.2 i comproveu que no han estat manipulades.
2. Tamiseu les primeres matèries pesades a la fase 3.2 per un tamís de llum de malla 0,40 mm, 40 ASTM. Tamiseu respectant l'ordre següent:

- Midó de blat de moro 90 g
- Talc 18 g
- Estearat de magnesi 4.5 g
- Avicel PH 101 90 g

3. Col·loqueu una tapa (feu servir un dels protectors laterals metàl·lics) en la tamisadora per evitar la sortida excessiva de pols.
4. Recolliu el tamisat sobre una safata d'acer inoxidable amb paper de filtre.
5. Netegeu l'equip segons **FUN005**.

Incidències/Accions dutes a terme:

15. MESCLA FINAL

Verificacions prèvies: verifiqueu la disponibilitat i condicions d'ús de:

- | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| • Safata inoxidable | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Rellotge o cronòmetre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Mescladora en V | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Tamisats fases 14 i 13 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |

Verifiqueu la neteja de la mescladora en "V" LLEAL (**FUN011**), adjunteu l'etiqueta de net sobre el gràfic de la figura 8 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR: Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat. Atenció al moviment del bombo en v per evitar possibles accidents.

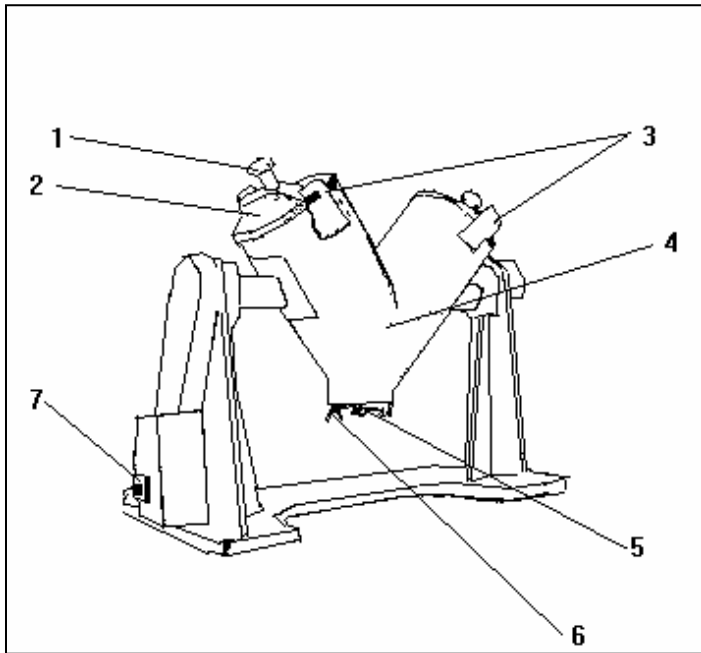


Figura 8: Adjunteu aquí l'etiqueta de net.

1. Assegureu-vos del correcte tancament de la part inferior (5) de la mescladora en V abans d'introduir-hi els següents components:
 - Granulat obtingut a la fase 13
 - Substàncies tamisades a la fase 14
2. Tanqueu la mescladora i comproveu que totes les seves comportes estiguin tancades correctament (superiors 2 i inferiors 5).
3. Connecteu la mescladora en V (7).
4. Mescleu durant **15 minuts**.
Hora inici _____ Hora final _____
5. Tareu bossa + bidó: _____ g
6. Recolliu el material sobre una bossa i bidó.

PRECAUCIONS A TENIR EN COMPTE: Per buidar el bombo col·loqueu-lo en posició vertical (forma de V) i descargoleu **primer el cargol del costat esquerre (6)** (el que queda més a prop dels comandaments (7)) **sense treure'l del tot**, a continuació el del costat dret i llavors obriu la porta inferior (5) girant-la cap a un costat. Seguidament obriu una de les tapes superiors (2) del bombo per facilitar-ne el seu buidat.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

CONTROL DE PROCÉS: Peseu la mescla total obtinguda i calculeu el rendiment:

➤ Tara bossa + bidó: _____ g Pes total: _____ g Pes real: _____ g

➤ **Pes teòric: 787.5 g** **Límits de control procés⁽²⁾: 826.5 – 747.75 g**

➤ Rendiment: _____ %

DATA : __/__/__ Firma de l'operador: _____

Traslladeu el granulat a la sala de compressió.

Netegeu segons PNT corresponent (FUN011) o etiqueteu com a pendent de neteja.

16. COMPRESSIÓ

Verificacions prèvies: verifiqueu disponibilitat i condicions d'ús de:

⁽²⁾ NOTA: Si s'ultrapassés aquest marge, s'haurà de notificar immediatament al responsable de Fabricació.

- | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| • Safata plàstic | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Paper de filtre | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Lliurador | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Màquina de comprimir | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | núm. codi equip: _____ |
| • Granulat de la fase 15 | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | núm. bosses: _____ |
| • Punxons | <input type="checkbox"/> correctes | <input type="checkbox"/> incorrectes | núm. codi: _____ |
| • Tornavís | <input type="checkbox"/> correcte | <input type="checkbox"/> incorrecte | |
| • Clau anglesa | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |
| • Clau de tub | <input type="checkbox"/> correcta | <input type="checkbox"/> incorrecta | |

Verifiqueu la neteja de la màquina de comprimir excèntrica BONALS (FUN002), adjunteu l'etiqueta de net sobre la figura 9 i anoteu qualsevol incidència al respecte, així com les accions dutes a terme.

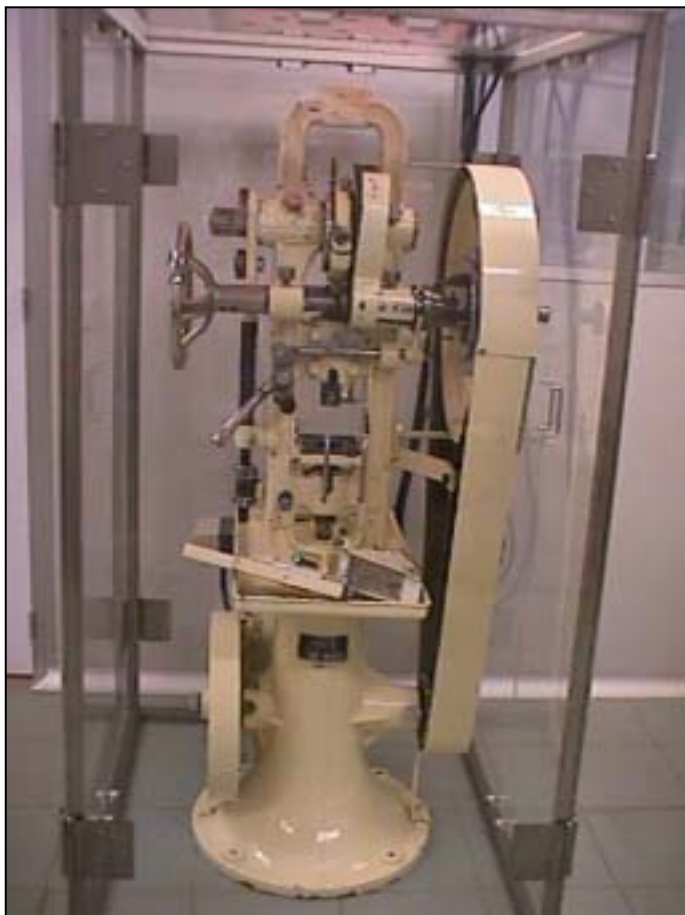


Figura 9: Adjunteu a sobre l'etiqueta de net. responsable.

PRECAUCIONS DE L'OPERADOR:

Utilitzeu màscara, guants i ulleres de seguretat.

1. Verifiqueu: punxons biconvexos de 9 mm.
2. Reguleu els paràmetres de massa i duresa manualment, abans de connectar la màquina en mode automàtic. El pes de comprimit teòric és de 350 mg i duresa > de 60 N⁽³⁾
3. Hora inici de compressió automàtica: _____
4. Hora final de compressió automàtica: _____
5. Netegeu segons PNT corresponent (FUN002).

PRECAUCIÓ DE SEGURETAT: Abans de connectar la màquina en automàtic, observeu que no hi ha ningú excessivament a prop i que les portes protectores estan tancades per evitar possibles accidents.

Incidències/Accions dutes a terme:

.....

⁽³⁾ Si s'ultrapassessin els límits pareu i aviseu el

CONTROLS EN PROCÉS: Un cop la màquina es troba en procés automàtic, efectueu els següents controls:

- **Massa:** Preneu 20 comprimits cada 10 minuts. Peseu-los individualment, calculeu la mitjana i la desviació estàndard (s_{n-1}) i anoteu-los al full de control. Feu la representació gràfica.

COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __ - _____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 14 de 16

Límits: RFE \pm 5% 367,5 mg - 332,5 mg⁽⁴⁾Balança (3 dígits) núm. equip: _____ calibrada no calibrada anivellada no anivellada

- **Dimensions:** De la mostra anterior realitzeu la mesura de l'alçada i del diàmetre. Calculeu les mitjanes i les desviacions estàndard i anoteu-les al full de control.

Peu de rei: tipus: _____ correcte incorrecte

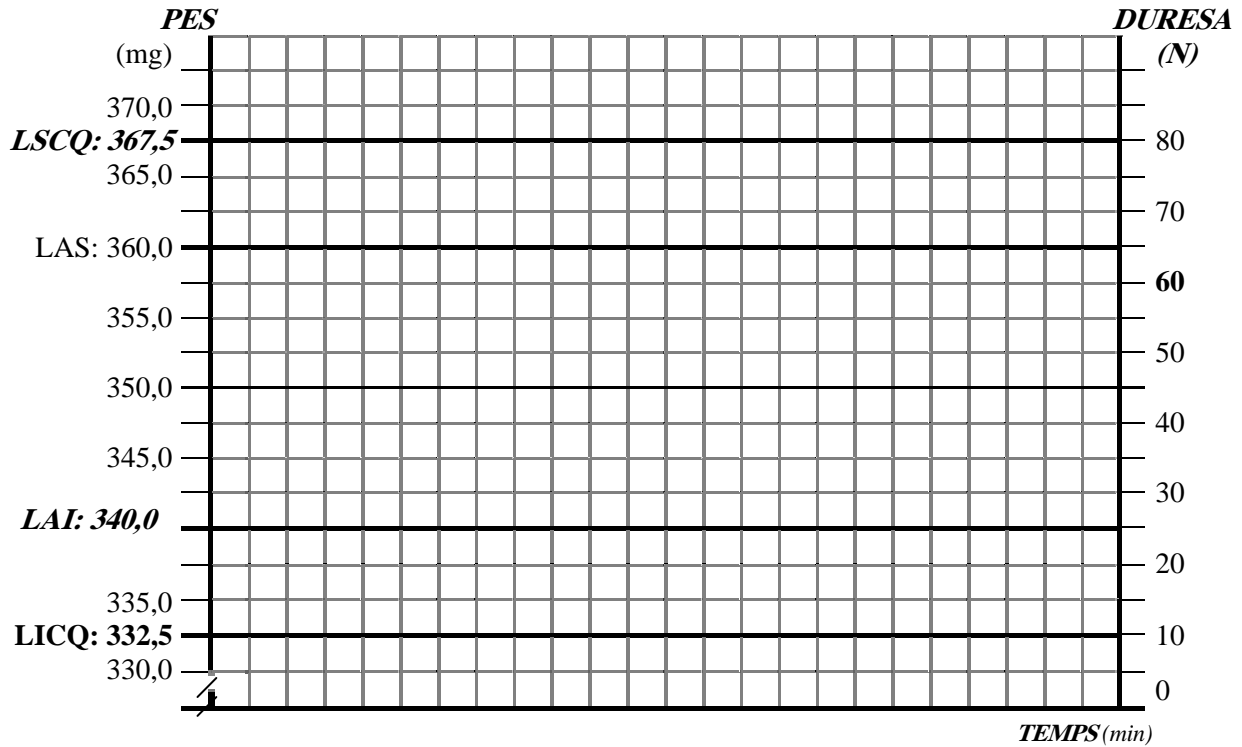
- **Duresa:** De la mostra anterior realitzeu el control de duresa. Calculeu la duresa mitjana (m) i la desviació estàndard (s_{n-1}) i anoteu-les al full de control. Límits: $>60 N^{(4)}$. Feu la representació gràfica.

Duròmetre: tipus: _____ correcte incorrecte

TEMPS	CONTROL	PESOS INDIVIDUALS				MITJAN A	s_{n-1}	FIRMA
	PES							
	ALÇADA							
	DIÀMETRE							
	DURESA							
	PES							
	ALÇADA							
	DIÀMETRE							
	DURESA							
	PES							
	ALÇADA							
	DIÀMETRE							
	DURESA							
	PES							
	ALÇADA							
	DIÀMETRE							
	DURESA							

DATA : __/__/__ Firma de l'operador: _____

⁽⁴⁾ Si s'ultrapassessin els límits pareu i aviseu el responsable.



LAS = Límit d'alerta de Control Superior	LSCQ = Límit Superior de Control de Qualitat
LAI = Límit d'alerta de Control Inferior	LICQ = Límit Inferior de Control de Qualitat

- **Disgregació:** Realitzeu l'assaig de disgregació d'una mostra de 6 comprimits i anoteu el temps de disgregació.

Disgregador: tipus: _____ correcte incorrecte núm. codi: _____

Temps de disgregació: _____

Observacions:.....

.....

Netegeu els equips segons el PNT corresponent o etiqueteu-los com a PENDENTS DE NETEJA

17. LLIURAMENT DE MOSTRES A CONTROL DE QUALITAT

1. Identifiqueu les mostres per a control: número de lot, producte, data de caducitat, farmacèutic responsable (monitor), torn de pràctiques.
2. Adjunteu una etiqueta de mostra degudament omplerta (núm. lot⁽⁵⁾, data de fabricació i de caducitat) a la guia o escriviu directament les dades que falten a la que hi ha a la guia.

⁽⁵⁾ El número de lot serà: la lletra corresponent a l'any de fabricació + el número del vostre grup de pràctiques + **M** (grups matins) o **T** (grups de tardes).



COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL

CODI PRODUCTE: 0412

NÚM. LOT: __-____

DATA CADUCITAT: __/__/__

Redactat: E.García

Revisat: R.M.Aparicio

Aprovat: Dr. J.M. Suñé, Dr. J.R. Ticó

Data redactat: 07/01/98

Data aprovat: 19/01/98

Pàg 16 de 16

LABORATORI DE FARMÀCIA GALÈNICA	
COMPRIMITS PARACETAMOL INFANTIL	
Paracetamol 150 g	Midó de blat de moro
Talc	Estearat de magnesi
Avicel PH 101	
VIA ORAL	
DATA: __/__/__	PRODUCTE EN QUARANTENA
Núm. LOT: _____	NO APTE PER AL CONSUM
DATA CADUCITAT: __/__/__	

Responsable del mostreig: _____ Data lliurament: __/__/__

18. RENDIMENT SEMIELABORAT

Calculeu el rendiment obtingut per al lot. Per fer-ho, peseu la quantitat total de comprimits elaborats i calculeu el nombre de comprimits.

Pes teòric comprimit: 350 mg

.....

.....

.....

Traslleu el semielaborat (comprimits a lleure) en bossa de plàstic i bidó, perfectament identificats (producte, núm. lot, data, torn de pràctiques) al magatzem de productes en procés, fins a obtenir el resultat de Control de Qualitat i el llançament de l'ordre de condicionament

ANEXO 4: GUÍA DE ANÁLISIS: FITXA D'ANÀLISI.

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol: COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL		
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 1 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

Redactat per E. García Montoya Data: 01/07/99	Signatura:
Revisat per Dra. M.A. Salvadó Data: 06/07/99	Signatura:
Aprovat per Dr. J.R. Ticó Data: 18/07/99	Signatura:

4. FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT

4.1. Especificacions

ASSAIGS	LÍMITS
Sinònims aprovats:	Paracetamol, acetaminofen
1. Característiques organolèptiques	
1.1 Aparència: color, anagrames	Blanc, cap anagrama ni marca
1.2 Forma	Convex
1.3 Dimensions: diàmetre alçada	9 mm ± 5% 6 mm ± 5%
2. Valoració principi actiu (150 mg)	(135 mg - 165 mg)
3. Uniformitat de massa (350 mg)	(367,5 mg - 332,5 mg)
4. Duresa	>40 N
5. Friabilitat	<1% pèrdues
6. Disgregació	≤ 15 minuts
7. Dissolució	≥ 85% en 30 minuts

4.2. Controls

4.2.1. Característiques organolèptiques

Mida de la mostra: **20** comprimits.

4.2.1.1. Aparència

Comprimits de color blanc, de cares homogènies sense imperfeccions. Cap anagrama ni marca al comprimit.

4.2.1.2. Forma

Comprimits convexos (vegeu **figura 12**).

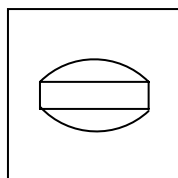


Figura 12

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 2 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.1.3. Dimensions

Mesureu el diàmetre i l'alçada de 20 comprimits. Calculeu la mitjana de la mostra i la desviació estàndard. Comproveu que cap de les dimensions surten del marge definit per $\pm 5\%$.

Deixeu constància dels resultats al full d'anàlisi (apartat 1).

4.2.2. Valoració del principi actiu (Acetaminophen, USP 23 1995, pàg. 16)

4.2.2.1. Preparació de la solució problema

Peseu conjuntament 10 comprimits (p_{total}) amb balança de precisió i sobre un vidre de rellotge. Tritureu-los fins a pols en un morter. Cada grup de treball de la barreja n'ha de pesar amb balança analítica sobre sabateta analítica aproximadament 140 mg (exactament pesats, p_2) i transferir-los a un vas de precipitats petit. Barregeu els 140 mg amb 5 ml de metanol. Passeu la barreja a un matràs aforat de 250 ml i enraseu amb aigua desionitzada. Preneu 5,0 ml de la solució anterior, filtreu-ho per paper, renteu el filtre amb aproximadament 50 ml d'aigua desionitzada tot omplint un matràs aforat de 100 ml, barregeu i enraseu fins a 100 ml. Determineu l'absorbància ($A_{problema}$) d'aquesta solució amb una cubeta d'1 cm i a la longitud d'ona de 244 nm (màxim d'absorbància). Utilitzeu aigua desionitzada com a blanc.

Quan es fa una lectura a l'espectofotòmetre cal:

- Rentar amb el blanc la cubeta.
- Rentar 3 cops la cubeta amb la mostra.
- Determinar l'absorbància al quart rentat.
- Passar les mostres progressivament quant a la seva concentració (de més diluït a més concentrat).

4.2.2.2. Preparació de la solució patró

Cada grup de treball ha de fer un patró. Dissoleu 60 mg d'acetaminofen (paracetamol) patró, pesats amb exactitud, amb 5 ml de metanol, passeu-los a un matràs aforat de 250 ml, enraseu amb aigua desionitzada i barregeu-ho. Preneu 5,0 ml de la solució anterior, filtreu-la per paper, renteu el filtre amb 50 ml d'aigua tot omplint un matràs aforat de 100 ml. Barregeu-ho i enraseu-ho fins a 100 ml.

Determineu l'absorbància ($A_{patró}$) d'aquesta solució, amb una cubeta d'1 cm i a la longitud d'ona de 244 nm (màxim d'absorbància). Utilitzeu aigua desionitzada com a blanc.

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 3 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.2.3. Resultats

Calculeu el pes corresponent a cada comprimit: $pes_{total}/10 = p_1$

Calculeu el contingut en **mg d'acetaminofen** per comprimit, a partir de la fórmula:

$$5 \times c \times \frac{A_{problema}}{A_{patró}} \times \frac{p_1}{p_2}$$

essent:

c = concentració exacta de paracetamol a la solució patró ($\mu\text{g/ml}$)

$A_{problema}$ = absorbància de la solució problema

$A_{patró}$ = absorbància de la solució patró

p_1 = pes mitjà de 10 comprimits

p_2 = pes de mostra analitzada

Recolliu les 4 valoracions i calculeu el contingut mitjà i la seva S_{n-1} .

4.2.3. Uniformitat de massa (RFE 1997, <2.9.5.>, pàg. 138)

Peseu individualment i amb precisió d'1 mg, 20 comprimits. Calculeu el pes mitjà i la desviació estàndard ($n-1$) dels 20 comprimits. Calculeu els límits d'acceptació de la RFE en base al 95% i 105% del pes mitjà calculat.

4.2.3.1. Resultats

Com a màxim la massa de 2 comprimits pot sortir-se del marge 95-105%, però cap d'ells pot sortir del marge de 90-110%.

4.2.4. Duresa (RFE 1997, <2.9.8.>, pàg. 140)

Preneu 10 comprimits i determineu la duresa individual de cadascun d'ells.

4.2.4.1. Resultats

Tots els comprimits han de tenir una duresa superior a 40 newtons. Anoteu: duresa mitjana, duresa màxima i duresa mínima. Anoteu el tipus de duròmetre utilitzat.

4.2.5. Friabilitat (RFE 1997, <2.9.7.>, pàg. 139)

Preneu 20 comprimits, espoleu-los sobre un sedàs d'1,4 mm amb un pinzell, per tal de treure la pols adherida als comprimits. Peseu alhora els 20 comprimits amb precisió d'1 mg (P_i). Poseu-los al cilindre del friabilòmetre i deixeu-los rodar durant 4 minuts a una velocitat de 25 revolucions per minut. Recolliu els comprimits sobre un sedàs i espoleu-los amb un pinzell. Observeu si se n'ha trencat o exfoliat cap; en el cas que sí, anoteu-ho. Torneu a pesar els comprimits amb precisió d'1 mg (P_f) i calculeu la pèrdua produïda.

$$\text{Friabilitat} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 4 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.5.1. Resultats

És correcte si no s'ha perdut més d'un 1% del pes inicial. Si s'hagués perdut més cal repetir-lo 2 cops i calcular el valor mitjà dels 3 controls, la pèrdua dels quals no pot ser més gran de l'1%.

4.2.6. Disgregació (RFE 1997, <2.9.1>, pàg. 131)

Medi disgregació: Aigua desionitzada a 37° C.

Introduïu 1 comprimit i un disc a cada tub del cistell. Col·loqueu el cistell dintre del medi de disgregació, deixeu-lo funcionar durant 15 minuts.

4.2.6.1. Resultats

L'assaig és correcte si tots 6 comprimits s'han disgregat al temps establert. Anoteu el T_{màx.} i T_{mín.}

4.2.7. Dissolució (Acetaminophen tablets, USP 23 1997, pàg. 19)

Aparell: tipus 2, USP 23: paletes, a 50 rpm ± 4%

Medi dissolució: solució reguladora de fosfat pH 5,8 ± 0,05

Temperatura: 37° C ± 0,5° C

Temps: 30 minuts

Detecció espectrofotomètrica a 244 nm

4.2.7.1. Preparació de la solució reguladora de fosfat pH 5,8 (USP 23, pàg. 2049 i 2050)

Cal preparar 7 litres per a l'assaig complet:

- 1.- Peseu 47,6 g de KH₂PO₄, dissoleu-los en quantitat suficient d'aigua desionitzada.
- 2.- Peseu 1,008 g de NaOH¹ i afegiu-los a la solució anterior. Dissoleu-los.
- 3.- Completeu fins a 7 litres amb aigua desionitzada.
- 4.- Homogeneïtzau la solució.
- 5.- Comproveu el pH de la solució i ajusteu el pH 5,8 ± 0,05, amb solució concentrada de NaOH 1N² o àcid fosfòric R. Etiqueteu la solució amb la data de preparació (període de validesa: 1 mes).

¹No peseu directament sobre la balança ja que la sosa la fa malbé. Retireu qualsevol resta que hagi pogut quedar. Consulteu el capítol de seguretat i residus (capítol 1 del text-guia de Pràctiques de Farmàcia Galènica II).

²Preparació de la solució NaOH 1N (aprox.): 4 g de NaOH R i porteu-los a 100 ml amb aigua. Conserveu-la amb recipient de plàstic ben tancat.

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol: COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL		
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 5 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.7.2. Preparació de l'assaig

Comproveu que el pH de la solució reguladora sigui de $5,8 \pm 0,05$. Agafeu l'etiqueta de l'envàs i adheriu-la al full d'anàlisi. Introduïu 900 ml de la solució reguladora a cada vas de l'aparell de dissolució. Programeu el bany a 37°C i a $50 \text{ rpm} \pm 4\%$. Comproveu la temperatura del bany abans d'introduir un comprimit a cada vas i poseu en marxa el dispositiu i el cronòmetre o rellotge.

4.2.7.3. Preparació del patró

Peseu exactament un pes aproximat de 17 mg de paracetamol patró, diluïu-lo amb la solució reguladora fins a 100 ml. Agafeu 2 ml i filtreu-los amb un paper de filtre prèviament mullat amb solució reguladora sobre un matràs aforat de 25 ml. Renteu el filtre i diluïu a 25 ml amb la solució reguladora.

Determineu l'absorbància de la solució patró i la concentració exacta (en $\mu\text{g/l}$).

4.2.7.4. Solució problema

Passats els trenta minuts, pareu el dispositiu de l'assaig de dissolució i per a cada vas recolliu una mostra de 2 ml, filtreu-la amb paper sobre matrassos aforats de 25 ml perfectament identificats. Renteu el filtre amb més solució reguladora i enraseu cadascun dels matrassos amb quantitat suficient de solució reguladora. Determineu l'absorbància de les sis solucions problema.

4.2.7.5. Resultats

Calculeu el % de paracetamol dissolt en els comprimits assajats, utilitzant la fórmula següent:

$$7,5 \times c \times \frac{A_{\text{problema}}}{A_{\text{patró}}}$$

essent:

c= concentració exacta de paracetamol a la solució patró ($\mu\text{g/ml}$)

A_{problema} = absorbància de la solució problema

$A_{\text{patró}}$ = absorbància de la solució patró

L'assaig es considera apte si tots 6 comprimits han alliberat el $80+5\%$ ($Q+5\%$) de la dosi declarada als 30 minuts.

ANEXO 5: GUÍA DE ANÁLISIS: FULL D'ANÀLISI.

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol: COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL		
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 1 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

Redactat per E. García Montoya Data: 01/07/99	Signatura:
Revisat per Dra. M.A. Salvadó Data: 06/07/99	Signatura:
Aprovat per Dr. J.R. Ticó Data: 18/07/99	Signatura:

4. FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT

4.1. Especificacions

ASSAIGS	LÍMITS
Sinònims aprovats:	Paracetamol, acetaminofen
1. Característiques organolèptiques	
1.1 Aparència: color, anagrames	Blanc, cap anagrama ni marca
1.2 Forma	Convex
1.3 Dimensions: diàmetre alçada	9 mm ± 5% 6 mm ± 5%
2. Valoració principi actiu (150 mg)	(135 mg - 165 mg)
3. Uniformitat de massa (350 mg)	(367,5 mg - 332,5 mg)
4. Duresa	>40 N
5. Friabilitat	<1% pèrdues
6. Disgregació	≤ 15 minuts
7. Dissolució	≥ 85% en 30 minuts

4.2. Controls

4.2.1. Característiques organolèptiques

Mida de la mostra: **20** comprimits.

4.2.1.1. Aparència

Comprimits de color blanc, de cares homogènies sense imperfeccions. Cap anagrama ni marca al comprimit.

4.2.1.2. Forma

Comprimits convexos (vegeu **figura 12**).

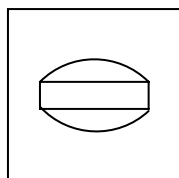


Figura 12

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 2 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.1.3. Dimensions

Mesureu el diàmetre i l'alçada de 20 comprimits. Calculeu la mitjana de la mostra i la desviació estàndard. Comproveu que cap de les dimensions surten del marge definit per $\pm 5\%$.

Deixeu constància dels resultats al full d'anàlisi (apartat 1).

4.2.2. Valoració del principi actiu (Acetaminophen, USP 23 1995, pàg. 16)

4.2.2.1. Preparació de la solució problema

Peseu conjuntament 10 comprimits (p_{total}) amb balança de precisió i sobre un vidre de rellotge. Tritureu-los fins a pols en un morter. Cada grup de treball de la barreja n'ha de pesar amb balança analítica sobre sabateta analítica aproximadament 140 mg (exactament pesats, p_2) i transferir-los a un vas de precipitats petit. Barregeu els 140 mg amb 5 ml de metanol. Passeu la barreja a un matràs aforat de 250 ml i enraseu amb aigua desionitzada. Preneu 5,0 ml de la solució anterior, filtreu-ho per paper, renteu el filtre amb aproximadament 50 ml d'aigua desionitzada tot omplint un matràs aforat de 100 ml, barregeu i enraseu fins a 100 ml. Determineu l'absorbància ($A_{problema}$) d'aquesta solució amb una cubeta d'1 cm i a la longitud d'ona de 244 nm (màxim d'absorbància). Utilitzeu aigua desionitzada com a blanc.

Quan es fa una lectura a l'espectofotòmetre cal:

- Rentar amb el blanc la cubeta.
- Rentar 3 cops la cubeta amb la mostra.
- Determinar l'absorbància al quart rentat.
- Passar les mostres progressivament quant a la seva concentració (de més diluït a més concentrat).

4.2.2.2. Preparació de la solució patró

Cada grup de treball ha de fer un patró. Dissoleu 60 mg d'acetaminofen (paracetamol) patró, pesats amb exactitud, amb 5 ml de metanol, passeu-los a un matràs aforat de 250 ml, enraseu amb aigua desionitzada i barregeu-ho. Preneu 5,0 ml de la solució anterior, filtreu-la per paper, renteu el filtre amb 50 ml d'aigua tot omplint un matràs aforat de 100 ml. Barregeu-ho i enraseu-ho fins a 100 ml.

Determineu l'absorbància ($A_{patró}$) d'aquesta solució, amb una cubeta d'1 cm i a la longitud d'ona de 244 nm (màxim d'absorbància). Utilitzeu aigua desionitzada com a blanc.

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 3 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.2.3. Resultats

Calculeu el pes corresponent a cada comprimit: $pes_{total}/10 = p_1$

Calculeu el contingut en **mg d'acetaminofen** per comprimit, a partir de la fórmula:

$$5 \times c \times \frac{A_{problema}}{A_{patró}} \times \frac{p_1}{p_2}$$

essent:

c = concentració exacta de paracetamol a la solució patró ($\mu\text{g/ml}$)

$A_{problema}$ = absorbància de la solució problema

$A_{patró}$ = absorbància de la solució patró

p_1 = pes mitjà de 10 comprimits

p_2 = pes de mostra analitzada

Recolliu les 4 valoracions i calculeu el contingut mitjà i la seva S_{n-1} .

4.2.3. Uniformitat de massa (RFE 1997, <2.9.5.>, pàg. 138)

Peseu individualment i amb precisió d'1 mg, 20 comprimits. Calculeu el pes mitjà i la desviació estàndard (n-1) dels 20 comprimits. Calculeu els límits d'acceptació de la RFE en base al 95% i 105% del pes mitjà calculat.

4.2.3.1. Resultats

Com a màxim la massa de 2 comprimits pot sortir-se del marge 95-105%, però cap d'ells pot sortir del marge de 90-110%.

4.2.4. Duresa (RFE 1997, <2.9.8.>, pàg. 140)

Preneu 10 comprimits i determineu la duresa individual de cadascun d'ells.

4.2.4.1. Resultats

Tots els comprimits han de tenir una duresa superior a 40 newtons. Anoteu: duresa mitjana, duresa màxima i duresa mínima. Anoteu el tipus de duròmetre utilitzat.

4.2.5. Friabilitat (RFE 1997, <2.9.7.>, pàg. 139)

Preneu 20 comprimits, espoleu-los sobre un sedàs d'1,4 mm amb un pinzell, per tal de treure la pols adherida als comprimits. Peseu alhora els 20 comprimits amb precisió d'1 mg (P_i). Poseu-los al cilindre del friabilòmetre i deixeu-los rodar durant 4 minuts a una velocitat de 25 revolucions per minut. Recolliu els comprimits sobre un sedàs i espoleu-los amb un pinzell. Observeu si se n'ha trencat o exfoliat cap; en el cas que sí, anoteu-ho. Torneu a pesar els comprimits amb precisió d'1 mg (P_f) i calculeu la pèrdua produïda.

$$\text{Friabilitat} = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 4 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.5.1. Resultats

És correcte si no s'ha perdut més d'un 1% del pes inicial. Si s'hagués perdut més cal repetir-lo 2 cops i calcular el valor mitjà dels 3 controls, la pèrdua dels quals no pot ser més gran de l'1%.

4.2.6. Disgregació (RFE 1997, <2.9.1>, pàg. 131)

Medi disgregació: Aigua desionitzada a 37° C.

Introduïu 1 comprimit i un disc a cada tub del cistell. Col·loqueu el cistell dintre del medi de disgregació, deixeu-lo funcionar durant 15 minuts.

4.2.6.1. Resultats

L'assaig és correcte si tots 6 comprimits s'han disgregat al temps establert. Anoteu el T_{màx.} i T_{mín.}

4.2.7. Dissolució (Acetaminophen tablets, USP 23 1997, pàg. 19)

Aparell: tipus 2, USP 23: paletes, a 50 rpm ± 4%

Medi dissolució: solució reguladora de fosfat pH 5,8 ± 0,05

Temperatura: 37° C ± 0,5° C

Temps: 30 minuts

Detecció espectrofotomètrica a 244 nm

4.2.7.1. Preparació de la solució reguladora de fosfat pH 5,8 (USP 23, pàg. 2049 i 2050)

Cal preparar 7 litres per a l'assaig complet:

- 1.- Peseu 47,6 g de KH₂PO₄, dissoleu-los en quantitat suficient d'aigua desionitzada.
- 2.- Peseu 1,008 g de NaOH¹ i afegiu-los a la solució anterior. Dissoleu-los.
- 3.- Completeu fins a 7 litres amb aigua desionitzada.
- 4.- Homogeneïtzau la solució.
- 5.- Comproveu el pH de la solució i ajusteu el pH 5,8 ± 0,05, amb solució concentrada de NaOH 1N² o àcid fosfòric R. Etiqueteu la solució amb la data de preparació (període de validesa: 1 mes).

¹No peseu directament sobre la balança ja que la sosa la fa malbé. Retireu qualsevol resta que hagi pogut quedar. Consulteu el capítol de seguretat i residus (capítol 1 del text-guia de Pràctiques de Farmàcia Galènica II).

²Preparació de la solució NaOH 1N (aprox.): 4 g de NaOH R i porteu-los a 100 ml amb aigua. Conserveu-la amb recipient de plàstic ben tancat.

PRÀCTIQUES GALÈNICA III	FITXA D'ANÀLISI DE PRODUCTE SEMIELABORAT	Núm. fitxa: 0412 Edició: 1a Arxivat: F0412.doc
Títol:	COMPRIMITS INFANTILS DE PARACETAMOL	
Vigent des de:	15/12/98	Pàgina 5 de 5
PNTs relacionats:	Substitueix PNT núm.: No s'aplica	

4.2.7.2. Preparació de l'assaig

Comproveu que el pH de la solució reguladora sigui de $5,8 \pm 0,05$. Agafeu l'etiqueta de l'envàs i adheriu-la al full d'anàlisi. Introduïu 900 ml de la solució reguladora a cada vas de l'aparell de dissolució. Programeu el bany a 37°C i a $50 \text{ rpm} \pm 4\%$. Comproveu la temperatura del bany abans d'introduir un comprimit a cada vas i poseu en marxa el dispositiu i el cronòmetre o rellotge.

4.2.7.3. Preparació del patró

Peseu exactament un pes aproximat de 17 mg de paracetamol patró, diluïu-lo amb la solució reguladora fins a 100 ml. Agafeu 2 ml i filtreu-los amb un paper de filtre prèviament mullat amb solució reguladora sobre un matràs aforat de 25 ml. Renteu el filtre i diluïu a 25 ml amb la solució reguladora.

Determineu l'absorbància de la solució patró i la concentració exacta (en $\mu\text{g/l}$).

4.2.7.4. Solució problema

Passats els trenta minuts, pareu el dispositiu de l'assaig de dissolució i per a cada vas recolliu una mostra de 2 ml, filtreu-la amb paper sobre matrassos aforats de 25 ml perfectament identificats. Renteu el filtre amb més solució reguladora i enraseu cadascun dels matrassos amb quantitat suficient de solució reguladora. Determineu l'absorbància de les sis solucions problema.

4.2.7.5. Resultats

Calculeu el % de paracetamol dissolt en els comprimits assajats, utilitzant la fórmula següent:

$$7,5 \times c \times \frac{A_{\text{problema}}}{A_{\text{patró}}}$$

essent:

c= concentració exacta de paracetamol a la solució patró ($\mu\text{g/ml}$)

A_{problema} = absorbància de la solució problema

$A_{\text{patró}}$ = absorbància de la solució patró

L'assaig es considera apte si tots 6 comprimits han alliberat el $80+5\%$ ($Q+5\%$) de la dosi declarada als 30 minuts.

*Capítulo 8:***VALIDACIÓN RETROSPECTIVA****8.1 DESARROLLO DE LA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA**

Para desarrollar una validación retrospectiva, los expertos (1-5) marcan que debe cumplirse una condición básica: Disponer del histórico de cambios del método de fabricación, de su control del proceso y de los resultados de calidad final. Normalmente los cambios se inscriben en la guía de fabricación y a partir de éstas se considera suficiente tomar datos de alrededor de 20 ó 30 lotes **que no hayan sufrido variación crítica alguna para demostrar la validez del proceso** y hayan sido fabricados durante un extenso período de tiempo y son evaluados para confirmar formalmente que los intervalos de control son apropiados. La revisión de las incidencias, notificaciones de cambios o datos que dieron rechazo de producto son útiles para determinar las condiciones del peor caso¹. La frase anterior resulta excesivamente taxativa y los autores la matizan, añadiendo que en lotes con cambios se deben evaluar qué cambios se han llevado a cabo y valorar su incidencia en las características del producto, ya que existirán cambios que no influirán en las características del producto, con lo cual el lote podrá someterse a validación retrospectiva. No obstante, aquellos lotes de los cuales no se conozca la causa de la variación deberán ser introducidos en la validación retrospectiva. A partir de aquí hay dos planteamientos posibles: el análisis exhaustivo para comprobar que los productos son correctos y se mantienen dentro de calidad constante o controlada,

¹ Se considera **peor caso**, los parámetros extremos que dan producto correcto que ha sido comprobado en la validación.

mientras que el segundo planeamiento será estudiar los lotes fabricados con diferentes parámetros y comprobar si cumplen las especificaciones o en qué medida están controlados, hasta asumir si hay diferencias entre estos lotes y los que no representan cambios. Por otra parte la validación retrospectiva es útil para aumentar los datos de la validación prospectiva de un producto antes de su comercialización para un nuevo producto o para cambios de proceso, ya que los datos adicionales serán útiles para demostrar la confianza en el proceso.

Diversos criterios se suelen utilizar para la validación retrospectiva de comprimidos según los parámetros de control o variables operativas (6), por ejemplo (tabla 1):

CRITERIOS	TEST ESTADÍSTICO APLICABLE
Alto porcentaje de lotes cumple especificaciones	Determinar la probabilidad de que los lotes cumplan especificaciones mediante: Límites de confianza estadística
Cumplimiento de los intervalos de proceso	Límites de confianza de la media
No existen tendencias en parámetros claves	Test de tendencias Test de diferencias sucesivas de los cuadrados medios (7)

Tabla 1: Criterios aplicables a la validación retrospectiva.

Sin embargo, la información disponible de los lotes es limitada debido al hecho que sólo se toman unas pocas muestras destinadas a determinar la aceptabilidad del lote para su liberación. Aún así, en base al alto número de lotes, además de la media del proceso, se pueden estimar las variaciones lote a lote. Nelson (7) indicó que el análisis de tendencias en los datos puede llevarse a cabo para controlar si existe una determinada tendencia en los lotes durante un periodo de tiempo. Por lo tanto, según Kohberger (6) una validación retrospectiva da un perfil concluyente de que un proceso de fabricación produce adecuadamente en la medida que se quería que produjera.

8.1.1 ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL PROCESO

En este sentido, el análisis del procedimiento de fabricación llevado a cabo hasta ahora refleja los siguientes puntos como importantes y sobre los que se debe recoger la información pertinente para su estudio retrospectivo:

- ✎ Tiempo de mezclado inicial. Esta operación puede afectar a la homogeneidad de los comprimidos. Está especificado en 10 minutos y se dispone de lotes con tiempos diferentes.
- ✎ Amasado. Esta operación afecta directamente a las características de los comprimidos (dureza,

estabilidad). Está especificado en 30 minutos, aunque la experiencia práctica del operador juzga finalmente cuando está a punto para granular. Deberá estudiarse el efecto de los diferentes tiempos de amasado con los datos disponibles. Además la edición 1 de la guía daba como especificación 20 minutos.

↘ Granulación húmeda. El tamaño del tamiz por el que se pasa la masa húmeda es de 2 mm \emptyset^2 . En esta fase no hay variabilidad posible ya que la instrucción es concreta.

↘ Secado en estufa de bandejas. No está especificada la humedad residual adecuada y la guía sólo requiere anotar el tiempo de secado y la temperatura del equipo. Será de interés comprobar la variabilidad de los lotes sometidos a diferentes condiciones de secado (tiempo de secado).

↘ Granulación seca. Especificado el \emptyset del tamiz en 1 mm, no hay posibilidad de otros tamaños. Esta operación determinará la distribución del tamaño de las partículas en el mezclado final.

↘ Mezclado con el lubricante. El tiempo de mezclado se especifica aunque interesará mucho estudiarlo en detalle por el impacto de los productos lubricantes en la distribución del fármaco y su efecto en la disolución.

↘ Compresión. El control en proceso supone controlar pesos (20 unidades) y dureza (20 unidades). Ambos parámetros se consideran críticos.

↘ Análisis. El análisis de los comprimidos por control de calidad incluye el estudio del tiempo de disgregación, que en este caso es inmediato por especificación, con lo cual no se valora retrospectivamente. La dureza se prefiere estudiar con los datos de fabricación. En cuanto a dimensiones, es una información útil para avalar la adecuabilidad del proceso para distribuir el principio activo uniformemente. El parámetro más importante será el porcentaje de disolución a los 30 minutos que servirá para discernir el efecto de los parámetros anteriores.

La metodología a seguir en el caso del presente trabajo será la propuesta por Nash (3), que se aplica a los lotes del primer año de fabricación (96/97) mientras que al resto de años se revisa para comprobar que se mantienen o mejoran, los parámetros de calidad:

1. Reunir los datos numéricos de todos los lotes acabados del producto tanto los de fabricación (controles de proceso) como los de control de calidad.

² Este símbolo se utiliza repetidamente en la memoria para indicar tamaño de luz del tamiz.

2. Organizarlos cronológicamente (es útil el formato hoja de cálculo).
3. Analizar la historia de cambios que han sufrido los lotes y escoger entre 20-30 lotes, si no es posible analizarlos todos.
4. Seleccionar³ los datos eliminando los resultados que correspondan al control de pasos no críticos del proceso y toda la información no imprescindible del proceso.
5. Someter los datos seleccionados a un análisis estadístico⁴ y evaluación.
6. Representar gráficamente los datos y el análisis estadístico, en base a los cuales se deducen las posibles conclusiones.
7. Redactar y evidenciar con los datos las conclusiones.

Todo lo anterior con el fin de confirmar que los intervalos de control de los parámetros están en efecto validados. Para la validación es crucial un conocimiento pormenorizado de los problemas potenciales que pueden ocurrir en cada etapa crítica. Tras entender los problemas que pueden ocurrir en cada etapa crítica del proceso, se diseñan controles capaces de evaluar cuando ocurren los problemas. Para cumplir este objetivo se establecen planes de muestreo, planes de control y criterios de aceptación. El reconocimiento de las condiciones del peor caso posible y los márgenes para fallo también pueden revelarse tras una exhaustiva revisión de las guías de fabricación.

En este caso los parámetros críticos del proceso fueron deducidos ya en capítulos anteriores, pero se ha de tener en cuenta que la guía de fabricación proporciona otra información útil además de la de los parámetros críticos del proceso. En principio la información disponible en la mayoría de las guías está relacionada con los rendimientos de tres fases de fabricación: rendimiento después del primer mezclado, rendimiento después de la granulación seca y rendimiento después del mezclado final previo a la compresión. Los rendimientos reflejan eficiencia de la operación, pero al tratarse de la suma de muchas interacciones no es

³ Para las formas sólidas, los parámetros (respuestas medibles) en base a las cuales se evaluará la estabilidad del proceso son: uniformidad de peso, dimensiones, dureza, contenido o riqueza y tiempo de disolución.

⁴ Los métodos estadísticos más útiles para la evaluación estadística de los datos retrospectivos son, por orden de utilización:

1. la carta de control (medias y intervalos),
2. la estadística descriptiva básica (media, desviaciones estándar y límites de tolerancia),
3. análisis de variancia (ANOVA),
4. análisis de regresión,
5. análisis de suma acumulativa (CUSUM), etc.

capaz de proporcionar información específica acerca del cumplimiento del proceso y debe ser usado, al menos, con precaución en la validación retrospectiva. Por otra parte desde un punto de vista de parámetros analíticos se dispone de los controles de proceso de peso medio de 10 comprimidos y la dureza media de 10 comprimidos.

Desde un punto de vista farmacotécnico los factores o parámetros que se han variado lote a lote durante el proceso de fabricación han sido varios y podrían influir en la calidad de los comprimidos elaborados. Se listan a continuación los más habituales y el análisis realizado para su inclusión o no en la validación:

1. Los ingredientes se tamizan para homogeneizar su tamaño de partícula. No se observaron diferencias significativas debidas al diferente tamaño de malla en los lotes de cualificación, por lo tanto es previsible que no haya diferencias entre lotes con tamaños de partícula diferentes. El tamaño especificado es 0,400 mm. En el histórico se presentan lotes fabricados con tamices de tamaño diferente: 0,600 mm. No se tendrá en cuenta estos lotes en la validación retrospectiva.
2. A continuación la guía de fabricación requiere la introducción del tiempo de mezclado inicial (1er mezclado). El especificado es de 10 minutos y la mayor parte de los operadores lo respetan, por otra parte las pruebas de cualificación del bombo en V, demostraron que era el tiempo más adecuado. Algunos lotes se han elaborado con un tiempo mezclado de 5, 6 ó 15 minutos. Debido a la influencia demostrada del tiempo de mezclado sobre la uniformidad de mezcla, esta operación será la primera a considerar como crítica para el procedimiento de validación retrospectiva.
3. El amasado y la granulación húmeda posterior es la etapa crítica siguiente en cuanto que influye en el tamaño de las partículas del granulado. La guía de fabricación marca 30 minutos, como especificación de tiempo de amasado, pero se dispone de datos correspondientes a lotes de 10, 20 y 30 minutos, como única fuente de variabilidad de la elaboración, ya que el tamaño del tamiz de la granuladora está fijado.
4. A continuación el granulado húmedo se seca en estufa de bandejas. El tiempo de secado es otro punto de interés (teórico entre 20-22 horas de secado) y la temperatura ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$). Además el contenido en humedad del granulado debería ser determinado para cada lote, aunque no se dispone de datos de humedad residual del granulado.
5. El granulado seco y los lubricantes se tamizan por tamices de tamaño fijo y no se han producido variaciones en la elaboración. Estas etapas son las últimas que influirán en la distribución del tamaño de partículas, pero realmente al no haber registro de las variaciones es de difícil control.

6. La última etapa de la elaboración es el mezclado del granulado seco y los lubricantes durante varios minutos. El tiempo de mezclado interesa por su impacto en la distribución del principio activo y el efecto generalmente deletéreo del lubricante en el tiempo de disolución. El tiempo especificado es 15 minutos. En este caso la mayoría de los lotes se fabricaron con el tiempo especificado aunque las pruebas de cualificación demostraron que el tiempo de 10 minutos también daba resultados adecuados. No se dispone de datos por lo que no se analiza retrospectivamente.
7. Compresión, de la que se dispone de la media de los pesos de 10 comprimidos y de sus 10 durezas. Ambos parámetros son buenos indicadores del cumplimiento del proceso de compresión. El tiempo de disgregación no se estudia como parámetro de validación retrospectiva ya que es inmediato por la composición de los comprimidos. Por otra parte de los datos analíticos de control de calidad se recoge la riqueza de los comprimidos y el % medio de disolución del principio activo de 6 comprimidos.

Se dispone de resultados completos de fabricación y análisis de tres años (1996/97, 1997/98 y 1998/99). Normalmente se estipula como número de lotes a evaluar para una validación retrospectiva 20, aunque en ocasiones suele ser ampliado en función de los cambios e incidencias que se han detectado en los registros de la elaboración de los lotes. En este caso se dispone de los siguientes lotes y datos (ver tabla 2).

AÑO	LOTES FABRICADOS	LOTES ANALIZADOS	LOTES COMPLETOS	LOTES CORRECTOS⁵
96/97	84	50	50	30 (60%)
97/98	78	62	62	34 (55%)
98/99	80	30	30	20 (66,6%)

Tabla 2: Lotes analizados

Así los parámetros de validación retrospectiva que se estudiarán serán:

1. rendimientos del proceso
 - fase de mezclado inicial
 - fase de granulación seca
 - fase de mezclado final
2. parámetros del proceso
 - tiempo de mezclado inicial

⁵ Se considera lote correcto aquel que cumple todas las especificaciones establecidas. Teniendo en cuenta que los lotes son fabricados y analizados por alumnos que carecen de experiencia con lo cual las pérdidas y el riesgo de error analítico es muy alto.

- tiempo de amasado
 - tiempo de secado
 - tiempo de mezclado final
3. parámetros de calidad de la forma farmacéutica
- peso medio de 10 comprimidos
 - dureza media de 10 comprimidos
 - riqueza media 10 comprimidos
 - % disolución 6 comprimidos

8.2 RENDIMIENTOS DEL PROCESO

8.2.1 RENDIMIENTO EN LA FASE DE MEZCLADO INICIAL

	lotes	Rendimiento medio	DS	Lotes con rendimiento >95%	Lotes con rendimiento >90%	lotes con rendimiento >85%	lotes con rendimiento >75%
96/97	78	97.2	1.57	93.6	100	100	100
97/98	76	95.3	3.26	65.8	96.1	98.7	98.7
98/99	74	95.7	2.59	73	98.6	100	100

Tabla 3: Resultados de rendimiento de mezclado para los lotes

Ya se ha comentado que la estabilidad en el rendimiento de una fase de un proceso indica eficiencia del proceso. En esta fase los lotes han pasado por dos procesos, la tamización y el mezclado, con lo cual las pérdidas pueden ser importantes (por la maquinaria de tamización). Analizando los datos resumen de la tabla 3, puede observarse que el rendimiento medio es adecuado (por encima del 95%). En cuanto a la distribución pormenorizada de los rendimientos puede observarse que los lotes del primer año de fabricación presentan mayores rendimientos (el 100% estaba por encima del 90% de rendimiento), seguido del tercer año (el 100% de los lotes por encima del 85%) mientras que los peores datos corresponden al año 97/98 en que un 1,3% de los lotes no llega a un rendimiento que supere el 75%.

Los datos aparecen en la figura 1 en forma de gráfica.

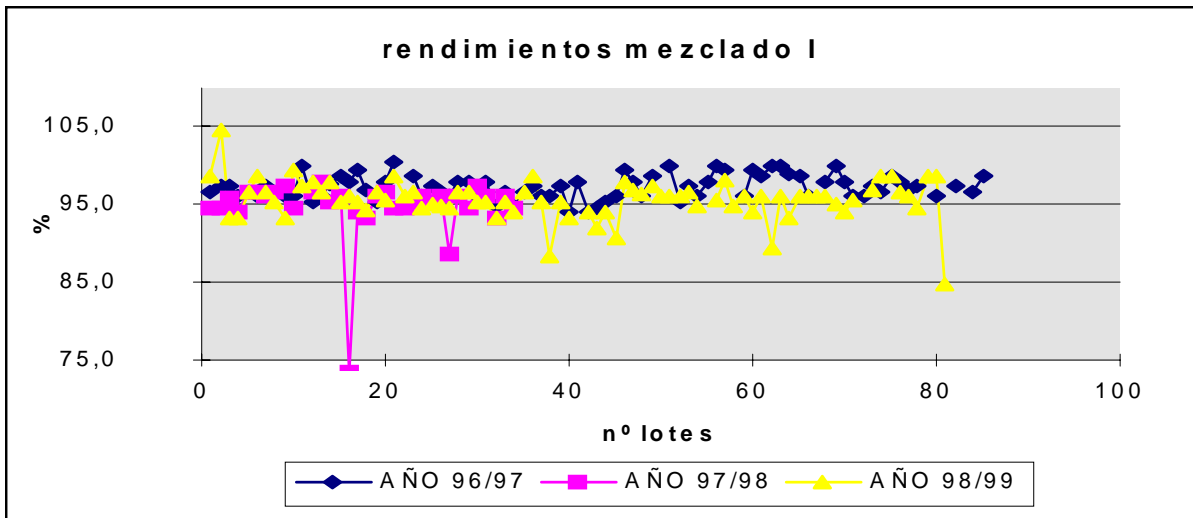


Figura 1 (los resultados particulares se anexan al final del capítulo)

8.2.2 RENDIMIENTO EN LA FASE DE GRANULACIÓN SECA

En este caso los lotes han sufrido varios procesos, con lo cual y según las máquinas disponibles las pérdidas probablemente serán mayores del 95%, estando la mayoría de los lotes con rendimientos alrededor del 90% (ver tabla 4).

	Lotes	Rendimiento medio	DS	lotes con rendimiento >95%	lotes con rendimiento >90%	Lotes con rendimiento >85%	lotes con rendimiento >75%
96/97	67	87.9	5.9	5.9	22.4	80.6	97.0
97/98	75	89.5	5.83	6.7	38.7	86.7	98.7
98/99	74	87.8	13.5	16.2	23.0	82.4	91.9

Tabla 4: Resultados de rendimiento hasta la granulación seca de los lotes

Según estos datos la mayoría de los lotes salen con un rendimiento de alrededor del 85%. Se presentan los datos individuales en forma de gráfica para apreciar mejor la estabilidad del parámetro de la fase estudiada.

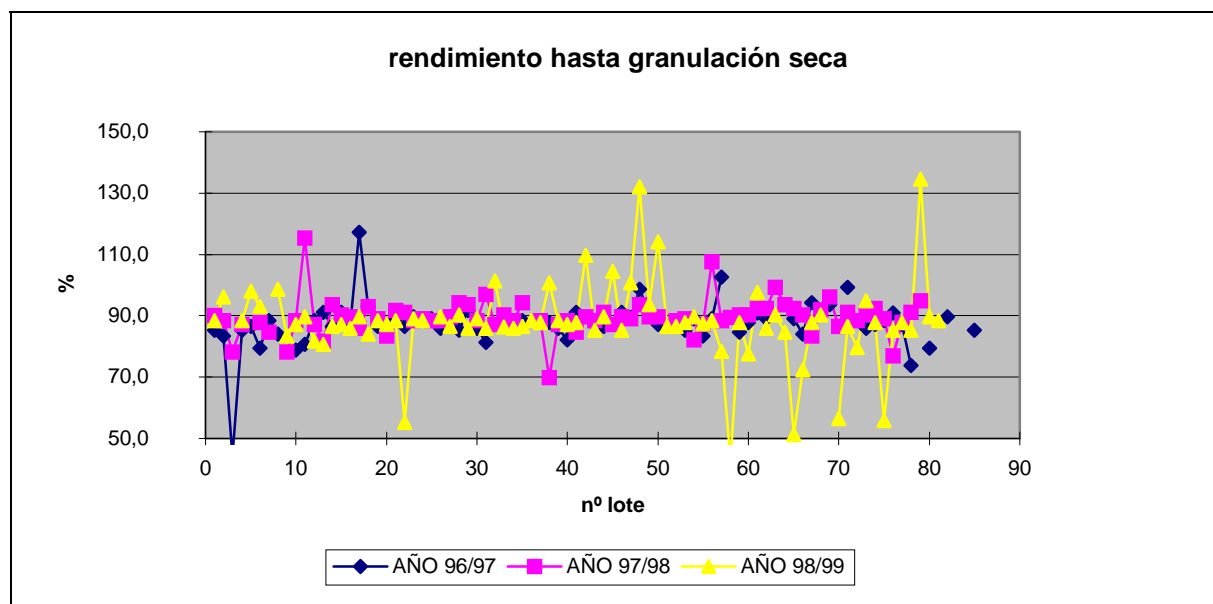


Figura 2 (Los resultados particulares se anexan al final del capítulo)

En este caso aparecen lotes con incidencias que derivan en rendimientos anómalos (tanto por exceso como por defecto). Tras el análisis de las anomalías detectadas en las guías de fabricación se ha realizado un resumen en la tabla 5, aunque no en todas las guías se han registrado las causas ni las incidencias adecuadamente.

Los rendimientos del grupo 98/99 han variado mucho más que los anteriores, observación que puede verse a simple vista en la figura 2.

PRINCIPALES ANOMALÍAS QUE AFECTAN AL RENDIMIENTO DE LAS FASES
Se intercambiaron lotes en la estufa, lo que dio rendimientos incoherentes
Errores en tara de recipiente (pérdida, intercambio, etc.)
Accidentes de trasvase de los materiales
Incidencias de funcionamiento con los equipos
Mala manipulación de los equipos
Mala manipulación de materias primas
No se registraron pesos intermedios
Números ilegibles
No cumplimentación de la guía de elaboración

Tabla 5: Incidencias detectadas en la guías de fabricación analizadas

8.2.3 RENDIMIENTO EN LA FASE DE MEZCLADO FINAL

En este caso los lotes han sufrido todos los procesos previstos, excepto la compresión, con lo cual en la línea de las máquinas disponibles las pérdidas esperables son altas, probablemente serán mayores del 95%, estando la mayoría de los lotes con rendimiento acumulado de alrededor del 90% (ver tabla 6).

	lotes	Rendimiento medio	DS	lotes con rendimiento >95%	Lotes con rendimiento >90%	lotes con rendimiento >85%	lotes con rendimiento >75%
96/97	68	90.4	5.05	7.35	57.4	92.6	98.5
97/98	76	90.1	3.45	6.58	47.4	96.1	100.0
98/99	77	88.4	3.51	3.90	26.0	87.0	100.0

Tabla 6: Resultados hasta la fase mezclado final de los lotes

Según estos datos la mayoría de los lotes presentan un rendimiento de alrededor del 87-90%. Se han representado gráficamente los datos individuales para apreciar si existe estabilidad o no de los datos (figura 3).

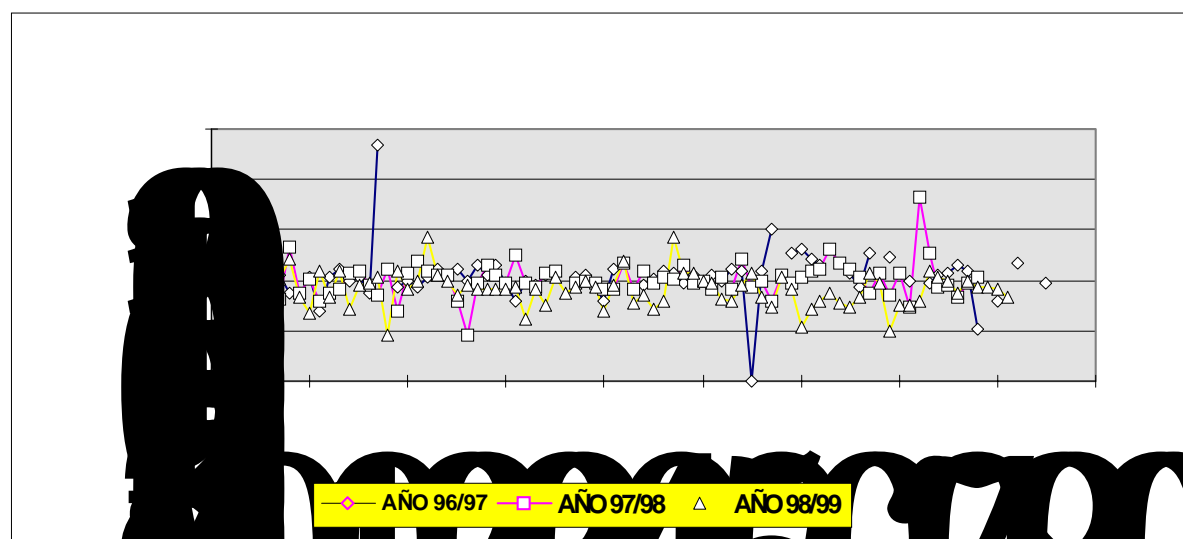


Figura 3 (Los resultados individuales en anexo final del capítulo)

8.2.4 CONCLUSIONES SOBRE LOS RENDIMIENTOS

Tras el análisis de los datos puede parecer que se ha perdido eficiencia en el transcurso de la fabricación (comparando los 3 grupos de datos), pero debe tenerse en cuenta que los lotes del último año fueron sometidos a cambios ex profeso en los parámetros de la fabricación (exceso de agua, preparación de la solución aglutinante con pequeñas variaciones, cambios en la luz de los tamices, etc.), lo cual se refleja en

una mayor variabilidad de los lotes. Aunque los problemas de compresión también aumentaron en algunos casos, la mayoría de lotes se comprimieron adecuadamente.

En resumen, puede afirmarse que un rendimiento acumulado medio del 85-90% puede considerarse como muy adecuado teniendo en cuenta que todas las fases se realizan en diferentes equipos y existen 7 trasvases del producto y la inexperiencia de los operadores.

8.3 ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS DE ELABORACIÓN

Tras las impresiones recogidas sobre los rendimientos y ver la variabilidad entre lotes, para el estudio de los límites de calidad del proceso de los parámetros de elaboración se han separado los lotes que cumplen especificaciones y se compara la variabilidad de sus parámetros de elaboración frente a los que no cumplen. La especificación de comparación será la media del porcentaje medio de disolución del principio activo de 6 comprimidos, ya que es el análisis que presenta más problemas y variabilidad en los resultados de los alumnos.

8.3.1 TIEMPO DE MEZCLADO INICIAL

La especificación de mezclado es 10 minutos, con lo cual interesa localizar qué lotes se separan de la especificación. En el año 96/97, tan sólo un lote se mezcló en menos de 10 minutos (el 36T con 9 minutos, que no cumple la especificación de disolución) y 2 se elaboraron mezclando 11 minutos (12M y 16T), con lo cual no existen datos suficientes para tomar decisiones concluyentes estadísticamente. Se hace un resumen de la estadística básica de los datos de mezclado de los tres años (tabla 7).

Para el grupo 97/98, los dos lotes con tiempo de mezclado máximo (28-M , 16 minutos y 27-M con 13 minutos) cumplen las especificaciones de 5 disolución , pero el lote 12-M, mezclado 12 minutos, no da un % disolución aceptable. Ocurre lo mismo que en el grupo anterior, no son significativos los resultados como para poder aplicar un test estadístico de significación.

Para el grupo 98/99, los lotes que cumplen han sido elaborados con el tiempo de mezclado 10 minutos, mientras que de los que no cumplen, 7 se elaboraron con 10 minutos; de éstos, sólo 2 presentan resultados de % disolución fuera de especificaciones, los otros 5 lotes son incorrectos pero por no cumplir otros parámetros de calidad, el parámetro de porcentaje de disolución si cumplían. El resto de lotes que no cumplen se fabricaron con tiempos de mezclado bajos [3-AM (5 minutos), 5-AM (5 minutos), 5-BM (6

minutos)].

El parámetro no ha variado de lo obtenido en las pruebas de cualificación donde se estimó que el tiempo debía ser mayor de 10 minutos y su intervalo de seguridad⁶ podría considerarse como ± 3 minutos, siendo el peor caso posible que entra dentro de especificaciones 5 minutos (peor caso posible por abajo) y 15 minutos (peor caso posible por arriba).

Tiempo de mezclado I	96/97	96/97	97/98	97/98	98/99	98/99
	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)
Media	10,0	10,0	10,4	10,1	10,0	8,6
Desviación estándar	0,188	0,3	1,24522	0,424	0	2,27
CV	1,88	3,4	12,0	4,19	0	26,3
Mínimo	10	9	10	10	10	5
Máximo	11	11	16	12	10	10
Total lotes	28	18	30	27	18 ⁷	10

Tabla 7: Estadística de los datos obtenidos

8.3.2 TIEMPO DE AMASADO

La especificación de tiempo de amasado especificado es 20 minutos (96/97) y 30 minutos⁸ (97/98 y 98/99), lo cual dificulta el análisis comparativo. En este caso se dispone de datos con tiempos diferentes, siendo la distribución la siguiente:

Tiempo de amasado	96/97	96/97	97/98	97/98	98/99	98/99
	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)
≥ 30 minutos	0	0	17	17	3	5
≥ 25 minutos	2	0	4	22	3	6
≥ 20 minutos	9	7	8	26	19	7
≥ 10 minutos	15	19	1	1	1	10
< 10 minutos	2	0	0	0	0	0

Tabla 8: N° lotes y tiempos de amasado

Tanto para el año 96/97 como para los años 97/98 y 98/99, la distribución es semejante entre los lotes que cumplen especificaciones y los que no, lotes fabricados con tiempo de amasado bajo cumplen y sin

⁶ Intervalo que proporciona producto que probablemente será aceptable.

⁷ En dos lotes no se anotaron los tiempos de mezclado, en tabla 7.

⁸ Se aumentó el tiempo de amasado al detectarse problemas de falta de dureza y no cumplimiento de la especificación.

embargo otros con el mismo tiempo no cumplen, con lo cual no es posible extraer conclusiones. Todos los lotes de cualificación se fabricaron con 10, 20 y 30 minutos y cumplían especificaciones, de la misma manera en los datos analizados existen lotes con estos tiempos que cumplen especificaciones, con lo cual puede comprobarse que las conclusiones de cualificación del equipo han sido correctas. Como límites de tolerancias se puede asignar sobre el teórico 20 minutos \pm 5 minutos. Asignándose el peor caso a 10 minutos.

8.3.3 TIEMPO DE SECADO

No había especificación concreta, con lo que el granulado se ponía a secar y se recogía la día siguiente (normalmente alrededor de 20 horas y en casos excepcionales tiempos mayores). Los lotes sometidos a estudio han arrojado los siguientes datos:

Tiempo de secado	96/97	96/97	97/98	97/98	98/99	98/99
	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)
> 72 h	2	0	0	1	1	1
\geq 48 h	7	0	1	1	3	2
\geq 24 h	9	3	8	5	3	3
< 24 h	14	14	23	23	17	6

Tabla 9: N° lotes con los diferentes tiempos de secado

Los límites de trabajo se establecen entre 18-20 horas y como límite de seguridad del secado puede establecerse 48 horas (según las pruebas de cualificación), aunque según la tabla anterior tiempos de secado mayores dan lotes que también cumplen especificaciones. No se pueden extraer conclusiones taxativas al respecto tampoco en este caso.

8.3.4 TIEMPO DE MEZCLADO FINAL

La especificación en este caso eran 15 minutos. Según datos de 96/97 parece que era imprescindible los 15 minutos ya que los fabricados con 10 minutos no cumplen las especificaciones finales, lo cual no se repite en los años siguientes ya que lotes con tiempos de mezclado menores de 15 minutos también dan lotes correctos desde el punto de vista de % de disolución de los comprimidos. Como límites de tolerancias se proponen 15 minutos en base a los resultados de cualificación y comprobando que con este parámetro se han elaborado la mayoría de los lotes. El peor caso posible se asigna a 10 minutos.

Tiempo mezclado II	de 96/97	96/97	97/98	97/98	98/99	98/99
	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)	(cumplen)	(no cumplen)
> 15 minutos	1	0	3	4	1	0
= 15 minutos	23	0	23	22	16	10
<15 minutos	1	15	5	26	19	10
= 10 minutos	0	0	2	1	1	0
< 10 minutos	0	0	0	0	0	0

Tabla 10: Clasificación de los lotes según los tiempos de mezclado final

8.4 PARÁMETROS DE CALIDAD DE LA FORMA FARMACÉUTICA

8.4.1 UNIFORMIDAD DE PESO (PESO MEDIO DE 10 COMPRIMIDOS)

Se han dibujado las gráficas de uniformidad de peso de los lotes fabricados (figura 4 y tabla 11, para el año 96/97; figura 5 y tabla 12, para el año 97/98 y figura 6 y tabla 13, para el año 98/99), para comprobar su estabilidad en el tiempo o determinar evidencias de inestabilidad o tendencias. Los puntos que se salen de las especificaciones son estudiados y si existen causas claras del no cumplimiento no se incluyen en el estudio.

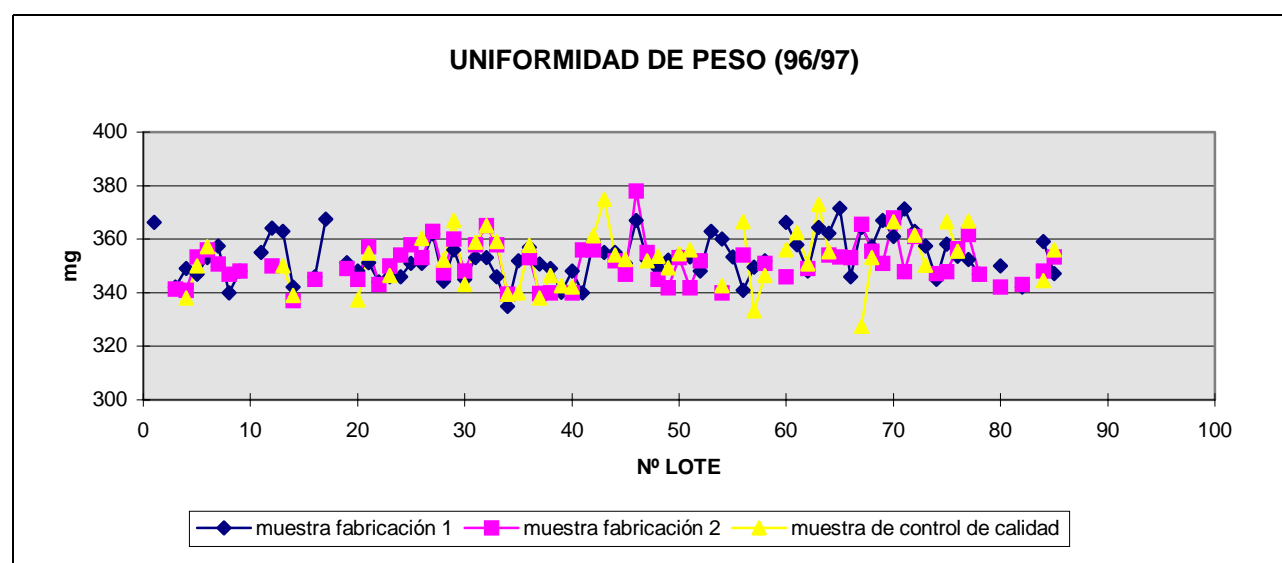


Figura 4: Datos individuales representados gráficamente (tres muestras por lote)

año 96/97		PESO 1	PESO 2	PESO 3
MEDIA		350,5	350,8	351,5
PESO MÁXIMO		382	386	388
PESO MÍNIMO		336,2	333	334
N		76	73	73
DS		7,738	8,311	8,461
VALORES $\geq 367,5$ mg		1	1	2
VALORES $\leq 332,5$ mg		0	0	0
LCS ⁹		374	376	377
LCI ⁸		327	326	326

Tabla 11: Resultados de la uniformidad de peso año 96/97

Puede observarse que las gráficas muestran un intervalo sobre el cual aparecen la mayoría de resultados, dentro de los límites de especificación, aunque un número determinado de muestras se salen de las especificaciones.

Otro método para mostrar la capacidad de calidad del método de producción de los comprimidos dentro de las especificaciones es calcular la capacidad de calidad del proceso; en este caso ya se detecta una alta variabilidad en las gráficas, además de que los límites de calidad del proceso son más amplios que el intervalo de las especificaciones (calculado en las dos últimas filas de la tabla 11), aunque sólo son 2 lotes los que están fuera de especificaciones del total de 76. Existe una probabilidad de que se den lotes fuera de especificaciones. Las especificaciones de trabajo son el intervalo dado por el peso teórico $\pm 5\%$ (367,5 y 332,5 mg), con lo cual hay probabilidad pequeña de que una parte de la población salga de los límites de especificación, como se constata ya que 2 lotes salen fuera.

⁹ Se calcula en base a la media obtenida sumando el intervalo de tres desviaciones estándar (LCS= límite de calidad superior) y restando de la media tres desviaciones estándares (LCI= límite de calidad inferior). Ya que si se trata de una población normal entre estos intervalos estará el 99,73% de las unidades.

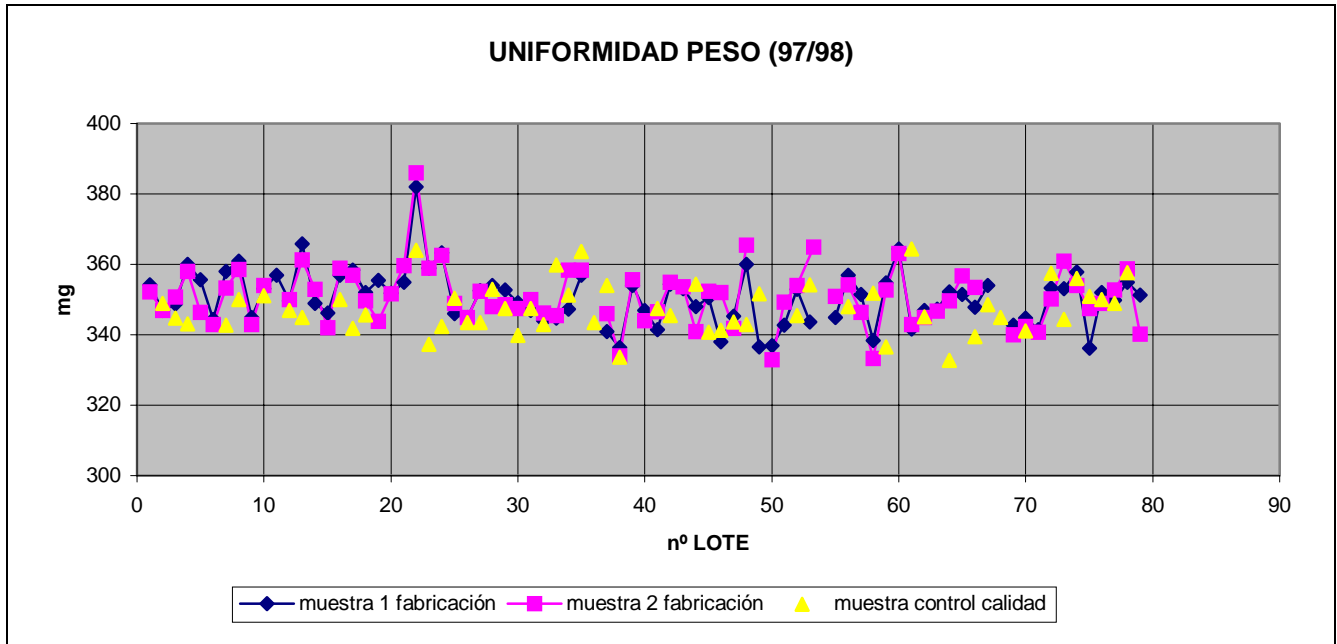


Figura 5: Uniformidad de peso lotes año 97/98

Año 97/98	PESO 1	PESO 2	PESO 3
MEDIA	353,1	351,0	349,1
MÁXIMO	371,6	378	365
MÍNIMO	335	337	330,8
N	77	64	18
DS	8,105	7,874	8,179
VALORES $\geq 367,5$ mg	1	1	2
VALORES $\leq 332,5$ mg	0	0	0
LCS	377	374,6	374
LCI	329	327,4	325

Tabla 12: Resultados de los lotes 97/98

Si se analizan detenidamente los datos puede comprobarse que no existe capacidad de calidad de proceso ya que los límites de calidad, tanto superior como inferior en todas las muestras superan las especificaciones de

la forma farmacéutica. No obstante, puede comprobarse que los lotes que salen de especificaciones en cuanto a uniformidad de peso son pocos (2 en el año 97).

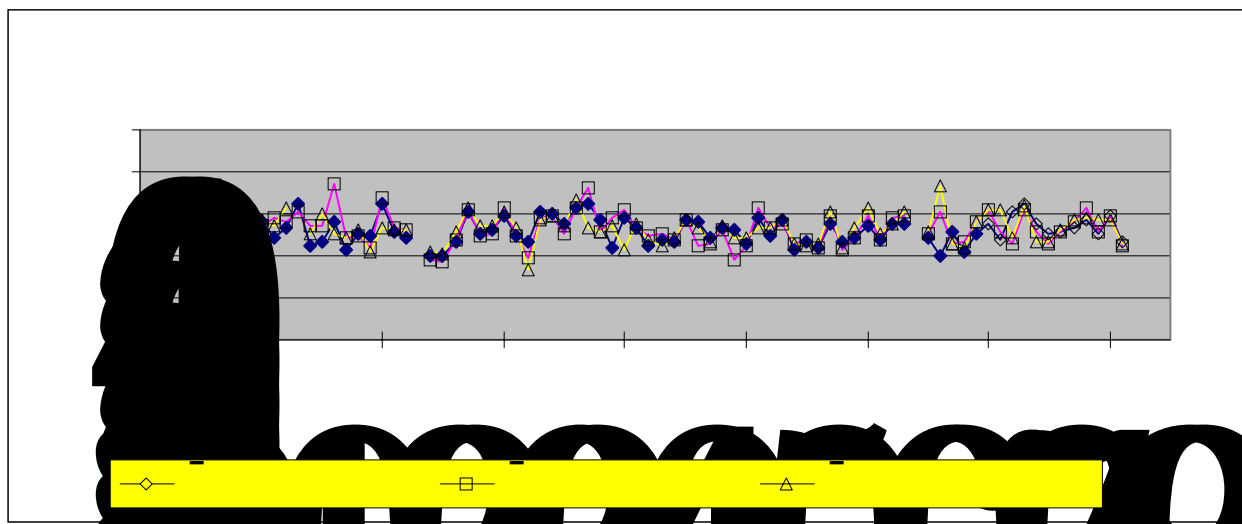


Figura 6: Datos de uniformidad de peso de los lotes año 98/99

Año 98/99	PESO 1	PESO 2	PESO 3
MEDIA	351,7	353,2	351,7
MÁXIMO	365,2	374,7	364
MÍNIMO	338,1	337	333,2
N	78	78	30
DS	6,489	7,418	8,608
VALORES $\geq 367,5$ mg	0	3	0
VALORES $\leq 332,5$ mg	0	0	0
LCS	371	375	378
LCI	332	331	326

Tabla 13: Resultados de los lotes 98/99

En este momento sería adecuado estudiar la capacidad de calidad de la máquina de comprimir para comprobar si la causa de falta de calidad es atribuible a la máquina. La capacidad de calidad de una máquina corresponde al estudio de variabilidad a corto plazo, determinando si la máquina es válida para fabricar un determinado producto, cumpliendo las especificaciones. En otras palabras la capacidad de calidad es una

medida que relaciona el rendimiento real de una máquina o proceso con su rendimiento especificado. Respecto de las variables (datos medidos), la capacidad de una máquina es una medida de las influencias a corto plazo que la máquina sola ejerce sobre la variabilidad del producto. Si se cumplen 4 sigmas para la máquina implica que el 99,994% de los productos están dentro de las especificaciones y asegura que se pueda conseguir el objetivo de 99,73% ($\pm 3\sigma$) de la capacidad del proceso.

En este caso puede comprobarse que sí existe capacidad de calidad de la máquina (ver apartado 5.3.9.3) puesto que ya se calculó para un lote previo. Los índices obtenidos fueron $C_p = 1,45$ $C_{pk} = 1,35$, lo que indica que para la muestra ensayada existe capacidad de calidad, aunque existe un ligero descentraje hacia la especificación superior (8, 9).

8.4.2 DUREZA

Se han dibujado las gráficas de dureza de los lotes fabricados (figuras 7 y 8) , para comprobar su estabilidad en el tiempo o determinar evidencias de inestabilidad o tendencias. Las estadísticas de los datos se adjuntan en la tablas 25 y 26. Aunque los puntos que se salen de las especificaciones deberían estudiarse y si existen causas claras del no cumplimiento no deberían incluirse en el estudio.

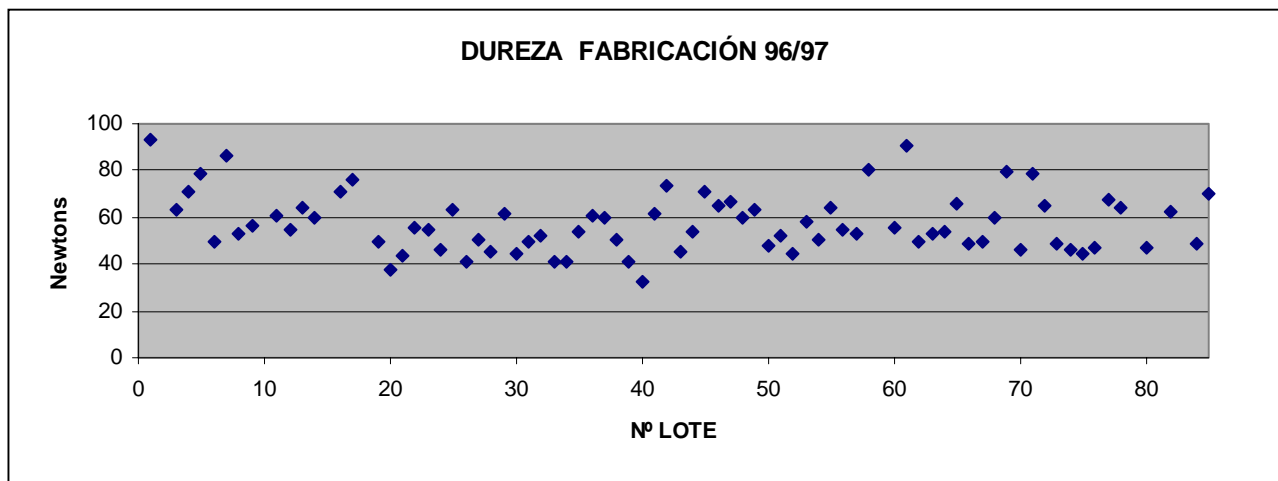


Figura 7: Representación gráfica de los parámetros medios de dureza

En este caso la variabilidad de los lotes respecto a la respuesta dureza es importante (aunque cumplen la especificación, en este caso unilateral, ≥ 40 Newtons). Muy pocos lotes han dado durezas inferiores a la especificación.

	DUREZA Año 96/97	DUREZA Año 97/98	DUREZA Año 98/99
MEDIA	57,39	65,04	66,94
DUREZA MÁXIMA	93,3	97,7	102
DUREZA MÍNIMA	32,7	41,4	33,4
N	77	76	78
DS	12,45	12,42	7,4
CV	21,7	19,1	11,05
% VALORES ≥ 40 N	97,4	100	97,4
% VALORES ≤ 40 N	2,6	0	2,6
LCS	95	102	111
LCI	20	28	23

Tabla 14: Resumen del parámetro de dureza

Otro método para mostrar la capacidad de calidad del método de producción de los comprimidos dentro de las especificaciones es calcular la capacidad de calidad del proceso. En este caso ya se detecta una alta variabilidad en las gráficas, además de que los límites de calidad del proceso¹⁰ son más amplios que el intervalo de las especificaciones, aunque sólo son 2 lotes los que están fuera de especificaciones del total de 77 del primer año. Existe una probabilidad importante de que se den lotes fuera de especificaciones.

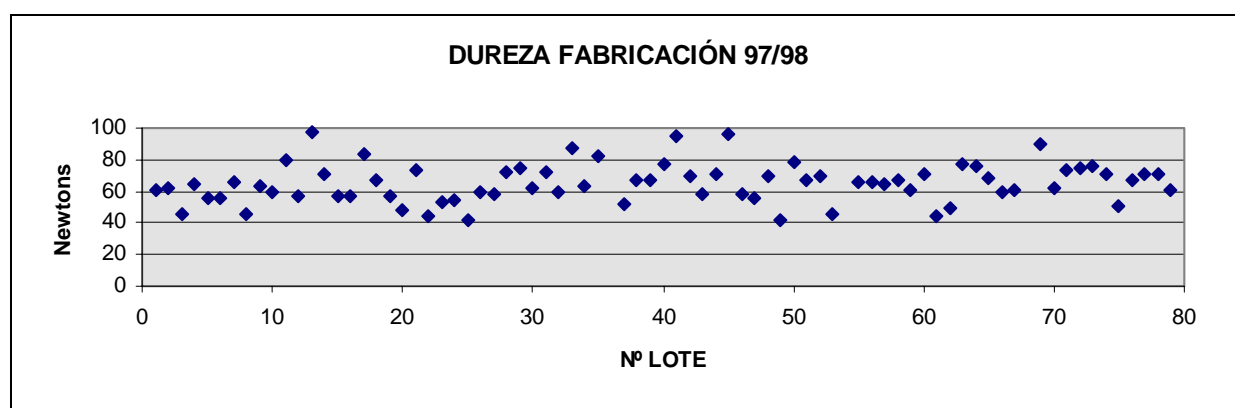


Figura 8: Resultados de dureza

Si se analizan detenidamente los datos del segundo grupo puede comprobarse que no existe capacidad de calidad de proceso ya que los límites de calidad, tanto superior como inferior en todas las muestras superan

¹⁰ Se calcula en base a la media obtenida sumando el intervalo de tres desviaciones estándar (LCS= límite de calidad superior) y restando de la media tres desviaciones estándares (LCI= límite de calidad inferior).

las especificaciones de la forma farmacéutica. No obstante, puede comprobarse que ninguno de los lotes fabricados se sale de especificaciones en cuanto a dureza.

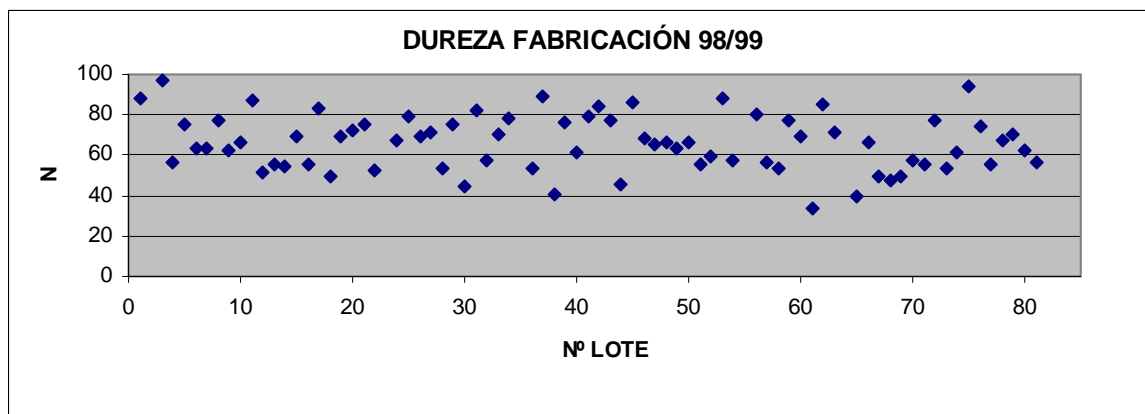


Figura 9: Resultados dureza año 98/99

Respecto a los lotes del año 98/99, 2 lotes salen fuera de la especificación (2,6%), aunque la dureza media ha aumentado progresivamente, consecuencia del aumento del tiempo de amasado, que se aplicó en los 2 últimos grupos.

Se plantea hacer el estudio de la capacidad de calidad del proceso de compresión de los comprimidos a fin de estudiar la variabilidad del proceso. En este caso la dureza no depende tan sólo de la máquina de comprimir, también es dependiente de las características del granulado, aunque no es posible llevarlo a cabo mediante el software Statgraphics, ya que durante la elaboración no se han aplicado especificaciones simétricas de dureza, es decir superior o inferior, sino sólo se dispone de especificación inferior. En este caso se hace la estadística básica de los lotes y se comparan entre sí. Los límites de calidad se calculan manualmente.

Se pretende determinar si la máquina de comprimidos es capaz de elaborar comprimidos respecto a la variable dureza, sin verse afectada por los cambios medioambientales o por las variaciones del granulado.

LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4
92,1	68,6	96,0	92,1
80,4	82,3	76,4	91,1
80,4	74,5	100,0	101,9
86,2	76,4	88,2	100,0
84,3	72,5	90,2	100,9
88,2	74,5	86,2	100,0
89,2	84,3	78,4	99,0
84,3	68,6	98,0	100,0
76,4	72,5	88,2	99,0
78,4	79,4	94,1	100,0
87,2	76,4	100,9	96,0
86,2	76,4	84,3	95,1
78,4	68,6	88,2	96,0
88,2	74,5	90,2	114,7
68,6	74,5	88,2	96,0
	78,4	92,1	96,0
	76,4	92,1	97,0
	76,4	92,1	107,8
	78,4	86,2	101,9
	68,6	78,4	95,1
	62,7	98,0	
	82,3	92,1	
	78,4	102,9	
	74,5	98,0	
	58,8	100,0	
	74,5	94,1	
	70,6	94,1	
	68,6	104,9	
	68,6	95,1	
	72,5	97,0	
	70,6	91,1	
	68,6	108,8	
	78,4	86,2	
	96,0	110,7	
	70,6	98,0	
	72,5	106,8	
		92,1	
		94,1	
		94,1	
		100,0	

Tabla 15: Durezas obtenidas para los cuatro lotes

RESUMEN

Grupos	n	Media	DS	Variación	Máximo	Mínimo	LCS	LCI
LOTE 1	15	83,2	6.1	37,4	92.1	68.6	101.5	64.9
LOTE 2	36	74,2	6.5	42,1	96.0	58.8	93.7	54.7
LOTE 3	40	93,7	7.8	60,2	110.7	76.4	117.1	70.3
LOTE 4	20	99,0	5.3	27,7	114.7	91.1	114.9	83.1

Tabla 16: Estadística de los lotes ensayados

Estadística de los 4 lotes	
Media	86,9
Error típico	1,1
Mediana	88,2
Moda	78,4
Desviación estándar	11,9
Varianza de la muestra	142,2
Curtosis	-0,8
Coefficiente de asimetría	-0,1
Rango	55,9
Mínimo	58,8
Máximo	114,7
Suma	9645,2
Cuenta	111,0
Nivel de confianza (95,0%)	2,2

Tabla 17: Resumen estadístico de los cuatro lotes

En resumen puede comprobarse que el proceso presenta capacidad de calidad ya que el límite inferior de calidad supera ampliamente la especificación de calidad inferior. Para confirmar la validez de esta conclusión se ajustan los datos al modelo de distribución normal, comprobando que ajustan perfectamente y puede asumirse que la población se corresponde con una población normal. Los criterios que confirman si los datos provienen de una población normal o no, son el coeficiente de curtosis y el coeficiente de asimetría (si el valor de los mismos está fuera del intervalo ± 2 , no pertenecen a la distribución normal), ambos en este caso corresponden adecuadamente a los de la distribución normal.

8.4.3 RIQUEZA DE LOS COMPRIMIDOS

En este caso la riqueza de los comprimidos se mantiene bastante estable alrededor del contenido teórico (150 mg). La especificación establecida es 135 mg-165 mg, que es más estricta que la de Farmacopea ($\pm 15\%$ de 150 mg y daría 127.5 mg y 172.5 mg).

La estadística de los lotes revisados da los siguientes resultados:

	RIQUEZA año 96/97	RIQUEZA año 97/98	RIQUEZA año 98/99
MEDIA	145.1	146.8	143,2
RIQUEZA MÁXIMA	200,0	182,6	163,6
RIQUEZA MÍNIMA	100,4	116,4	125,8
n	50	59	30
DS	18,5	10,1	8,6
CV	12,8	6,9	6,0
VALORES ≥ 165	5	2	0
VALORES ≤ 135	11	4	5
% LOTES FUERA ESPECIFICACIONES RFE	18%	6.7%	16,6%
LCS	183.5	167.5	169
LCI	106.7	126.1	118

Tabla 18: Resumen de los lotes estudiados

Los datos demuestran que los contenidos en principio activo se han estabilizado en el segundo año o con las variaciones introducidas (principalmente con el aumento del tiempo de amasado a 30 minutos) ha mejorado la calidad del granulado a comprimir y facilitado la uniformidad del peso de los comprimidos.

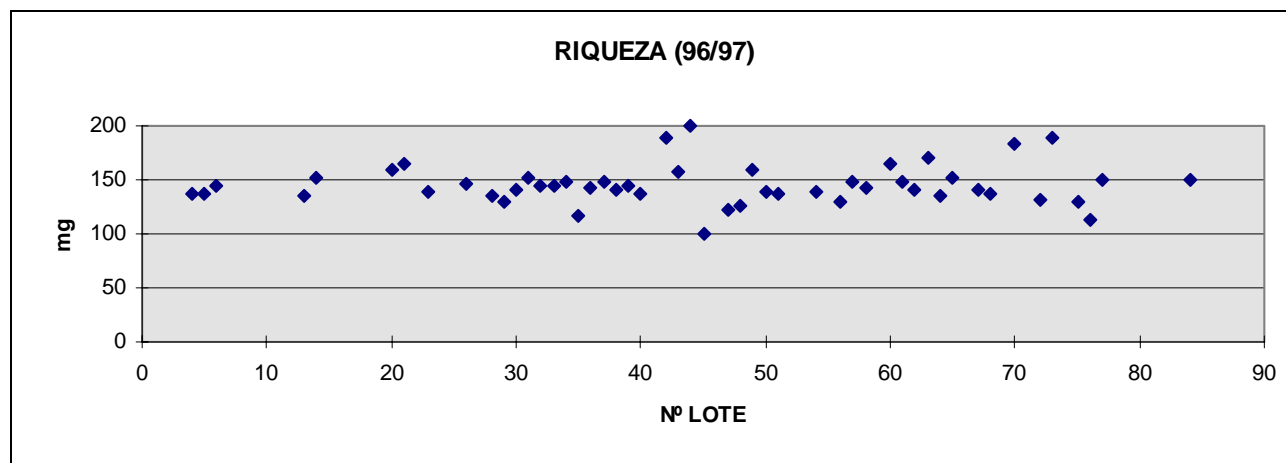


Figura 10: Riquezas de los lotes año 96/97 representadas gráficamente

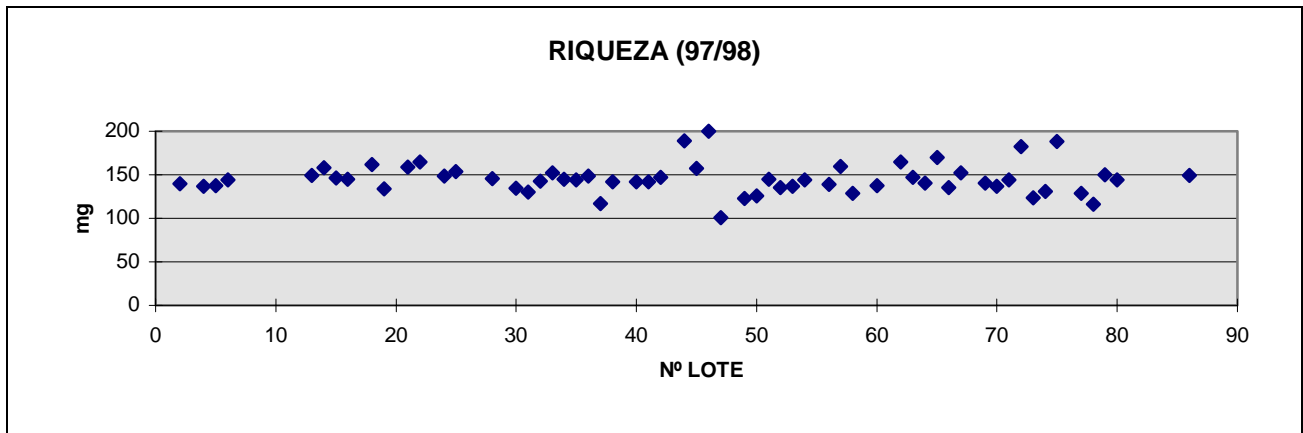


Figura 11: Riquezas de los lotes año 97/98 representadas gráficamente

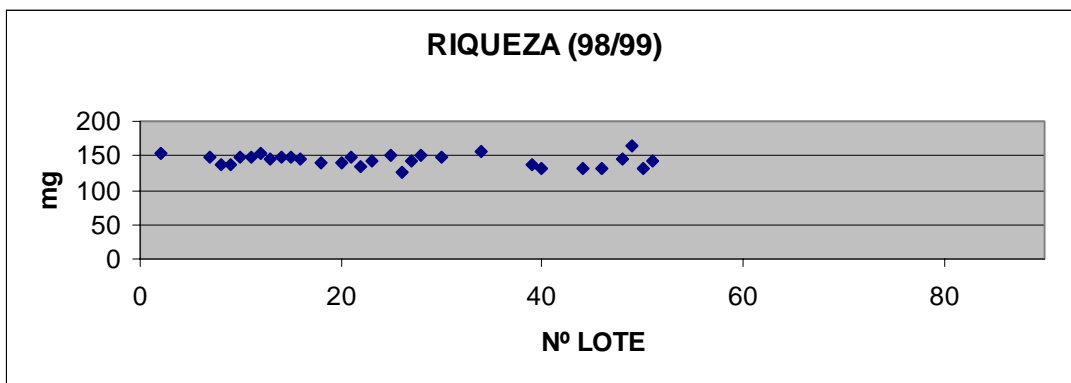


Figura 12: Riquezas de los lotes año 98/99 representadas gráficamente

8.4.4 PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

En este caso el porcentaje de disolución de los comprimidos se mantiene bastante estable y por encima de la especificación ($\geq 85\%$).

La estadística de los lotes revisados da los siguientes resultados:

	% DISOLUCIÓN año 96/97	% DISOLUCIÓN año 97/98	% DISOLUCIÓN año 98/99
MEDIA	90.7	85.6	93.7
% DÓN MÁXIMO	113.3	114.2	102.2
% DÓN MÍNIMO	55.1	50.6	83.9
N	50	57	30
DS	11.4	16.9	4.37
CV	12.6	19.8	4.66
VALORES \geq 85 %	38	32	29
VALORES \leq 85 %	12	19	1

Tabla 19: Resultados de los lotes de porcentaje de disolución

En este caso, los resultados de disolución han mejorado notablemente en el último grupo de lotes, pues, de hecho la mayoría de los lotes fabricados cumplen la especificación de disolución (29 de 30); cabe pensar que las variaciones incorporadas a este grupo de lotes han mejorado el comportamiento de disolución de los comprimidos.

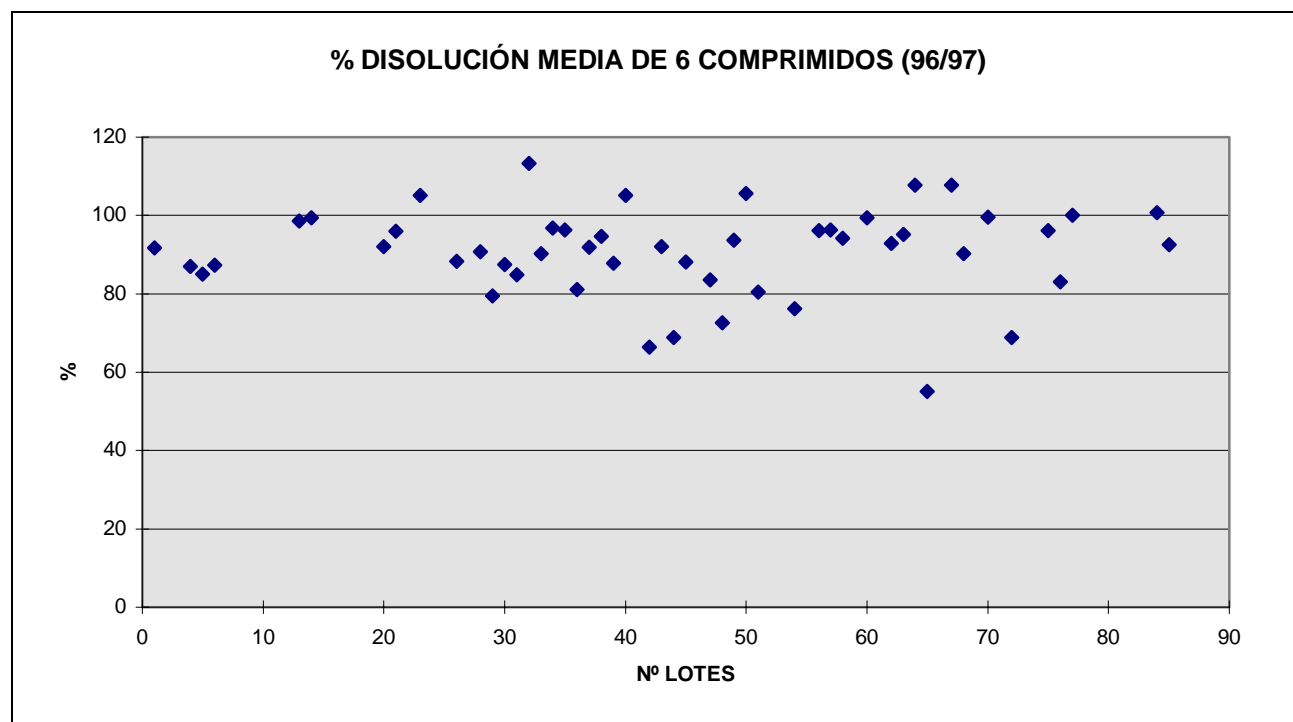


Figura 13: % medio de disolución para los lotes del año 96/97

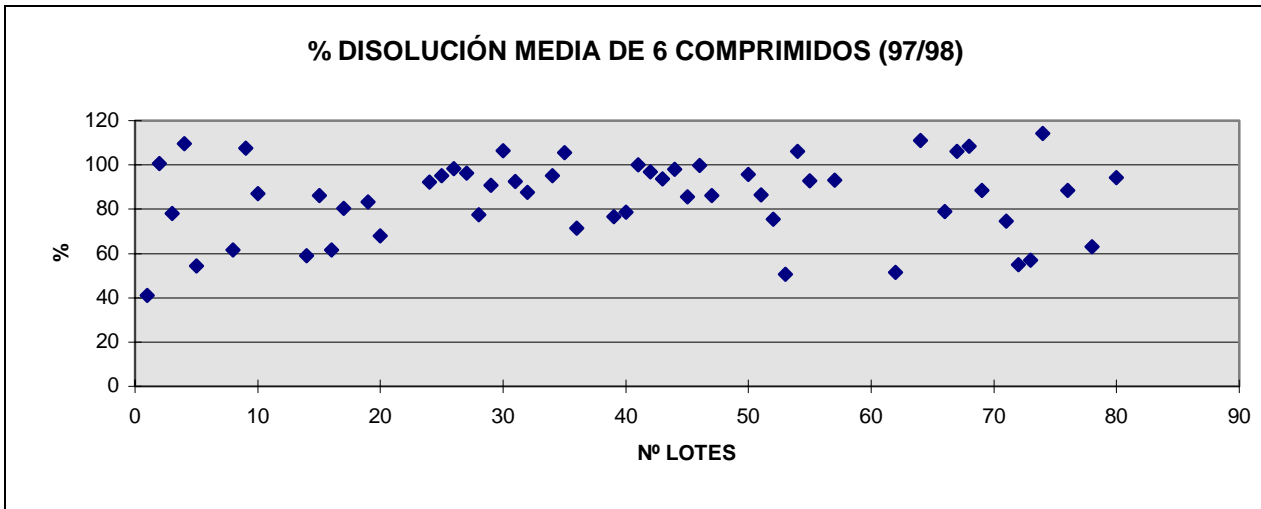


Figura 14: % disolución medio para los lotes año 97/98

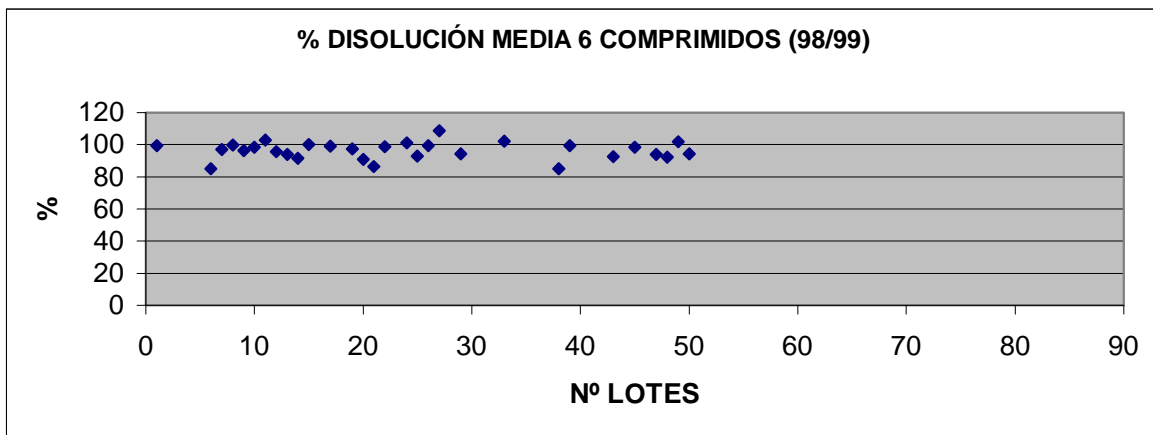


Figura 15: % disolución medio para los lotes del año 98/99

8.5 CONCLUSIÓN SOBRE LA VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Realmente tras tabular y procesar los datos anteriores y conociendo el alto nivel de error que se comete (sobre todo en el laboratorio de análisis, corroborado por el hecho de que los análisis para algunos lotes fueron repetidos por analistas cualificados y los resultados variaron de manera importante) no parece adecuado tomar conclusiones sólo en base a los datos de los alumnos. No obstante, el trabajo anterior sí es válido para confirmar las conclusiones lanzadas en base a los datos de cualificación, que han sido corroboradas en todos sus puntos.

Se propone como aplicación práctica que estos datos sean compilados en una hoja de cálculo a cumplimentar por los propios alumnos de prácticas y a los que se aplica la estadística básica para la validación de lotes farmacéuticos (aparecen los gráficos comparativos entre años, cursos y lotes).

8.6 BIBLIOGRAFÍA

- 1** Trubinski CJ. Retrospective process validation. En: Berry IR, Nash RA, editores. Pharmaceutical process validation. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 249- 296.
- 2** Salazar R. Introducción al estudio de la validación: concepto y generalidades. Validación industrial. Barcelona: Romargraf; 1999. p. 45.
- 3** Nash R. Introduction. En: Berry IR, Nash RA, editores. Pharmaceutical process validation. New York: Marcel Dekker; 1993. p. XXXIV.
- 4** Salazar R. Validación de procesos en la fabricación de formas farmacéuticas no estériles: coordinador. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona. Marzo 1997. Ponentes: Amela J, Bas E, Ylla-Català M, Raboso F, Salazar R.
- 5** Shein-chung chow, Jen Pei Lin. Statistical design and analysis in Pharmaceutical Science. Validation, Process control and Stability. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 199-233.
- 6** Kohberger. Manufacturing and quality control. En: Biopharmaceutical statistic for drug development. New York: Marcel Dekker; 1988. p. 605-629.
- 7** Nelson. The mean square successive difference test. *Journal Quality Technology*. 1980; 12:174-175.
- 8** Liria J. Estudios de capacidad de proceso. XIX Symposium AEFI. Barcelona. 1998: 147-158.
- 9** Grima P, Tort-Martorell X. ¿Somos capaces de fabricar de acuerdo con las especificaciones?: Estudios de capacidad. Tecnifarma 1994; 12:15-22.

ANEXO 1: DATOS DE LOS LOTES FABRICADOS Y ANALIZADOS